GREICE SUELLEN BATISTA

DISLIPIDEMIA NA ARTRITE REUMATOIDE E SUA ASSOCIAÇÃO COM PARÂMETROS CLINICOS E LABORATORIAIS

Trabalho apresentado à Universidade Federal de Santa Catarina como requisito para a conclusão do Curso de Graduação em Medicina.

Florianópolis
Universidade Federal de Santa Catarina
2011

GREICE SUELLEN BATISTA

DISLIPIDEMIA NA ARTRITE REUMATOIDE E SUA ASSOCIAÇÃO COM PARÂMETROS CLINICOS E LABORATORIAIS

Trabalho apresentado à Universidade Federal de Santa Catarina como requisito para a conclusão do Curso de Graduação em Medicina.

Coordenador do Curso: Professor Carlos Eduardo Pinheiro

Professor Orientador: Dr. Edelton Flávio Moratto

Professor Coorientador: Dr. Ivânio Alves Pereira

Florianópolis
Universidade Federal de Santa Catarina
2011

DEDICATÓRIA

A importância da minha família em toda a minha história me dá a licença poética para que eu possa usar todos os clichês a respeito de amor e agradecimento eternos! Ainda preciso fazer muita coisa boa para justificar ter vocês, pai, mãe, Cris, Vanessa (em ordem de idade, não briguem!) como meu modelo a ser seguido. A influência de vocês sobre mim é grande o suficiente para determinar quem eu sou hoje, e me esforço a cada dia para que ela aumente, pois assim sei que me tornarei uma pessoa melhor. Vocês têm um coração enorme de bom e eu, felizmente, sofri as consequências disso por toda minha vida! Dedicar um trabalho de conclusão de curso a vocês é muito pouco, porque na verdade eu dedico tudo de maravilhoso que eu tenho na minha vida a vocês, pois de outra forma não aconteceria!

Eu amo muito, muito vocês, do fundo, do fundo, do fundo *do meu coração!*

AGRADECIMENTOS

À minha família, mais do que agradecer pelo TCC e pela conclusão do curso em si, agradeço por simplesmente tudo que eu consegui. Além de me proporcionarem as melhores condições para fazer o que eu faço, vocês fizeram mais do que isso: deram-me apoio integralmente, tiveram paciência e compreensão absoluta com minha adolescência prolongada. Garanto que tudo que me ensinaram e me ajudaram até agora foi essencial até esta etapa e também será para tudo que vem pela frente. Alguns exemplos? Pai e mãe, vocês são perfeitos... Pai, obrigada por sempre incentivar meu lado engenheiro/eletricista/fuçador: tenho certeza que isso foi indispensável pra eu mexer em todos os programas de computador com certa facilidade. Mãe, obrigada por me mandar dormir mesmo eu insistindo que não deveria, pois não tinha tempo... Mãe sempre sabe o que faz, né? E obrigada por facilitar que eu fizesse isso enquanto cuidava da casa por mim! Cris, lembro-me de mim bem pequena achando o máximo teu curso de inglês, tua fluência nas línguas, tuas aulas de datilografia (sim, isso existia!) e como eu gostaria de ser assim... Pois bem, já até digito mais rápido! Vanessa, tive a honra de ser tua primeira aluna e, apesar de eu não ser daqueles casos em que o aprendiz supera o mestre, tenho certeza de que sou muito melhor do que seria sem tua ajuda. Irmãs queridas, além da independência do *Google Translator*, vocês me deram um mundo para conhecer e, principalmente, a vontade de explorá-lo. Tia Rita, minha madrinha querida, a tia também é um exemplo pra mim e é uma felicidade cada vez que eu percebo o quanto estamos mais próximas... Obrigada por ser um apoio não só pra mim, mas também por tudo que a tia faz por toda nossa família. Tere, obrigada por estar sempre presente, com bom humor, leveza e uma palavra de incentivo sempre pronta! Augusto e Salvelina, muito obrigada por escolherem fazer parte da nossa família – vocês são essenciais e agradeço por terem participado ativamente de tudo até agora e espero que assim o seja para sempre! Dona Nita, querida, obrigada por toda sua paciência e seu carinho, a senhora nos ajuda de uma forma impagável e qualquer agradecimento não seria suficiente!

Ao amável Trio Vimentina (*não ia acabar o TCC sem que isso aparecesse em algum lugar!*): Martina e Ricardo, vocês estão aí para provar que o TCC pode ser, sim, bem divertido – ainda que não em 100% do tempo! – e causar muitas risadas! Obrigada por terem tornado tudo mais leve, mais agradável e menos trabalhoso! Principalmente, obrigada pela paciência e compreensão, sei o quanto eu devo ter exigido isso ao longo do tempo. Vocês são demais e eu os admiro infinitamente. Com uma equipe assim, até seria capaz de fazer mais um e de começar tudo de novo!

Professor Edelton, nosso orientador, obrigada por toda sua ajuda e, principalmente, por ter sido para mim – e para toda essa faculdade! – um exemplo de profissional

competente, de professor amigo e de pessoa adorável que o senhor é. Eu o admiro muito e vou guardar seu modelo de lidar com as situações para tentar agir da mesma forma.

Professor Ivânio, muito obrigada pela sua ajuda e por toda sua orientação. Sabemos que o senhor não tem nenhuma obrigação nem tempo reservado para se dedicar a essa tarefa e, ainda assim, a faz com muito primor. Mesmo o pouco contato em sala de aula já foi o suficiente para o senhor nos mostrar toda sua competência, confirmada – e até exacerbada – com sua orientação em nosso trabalho.

Ao Rodrigo, Eliana, *Ziza* e Guilherme: obrigada por também terem sido minha família aqui e terem me ajudado com tanta coisa durante esse tempo, seja de ordem prática, afetiva, emocional... tudo! Vocês são muito importantes para mim e eu nunca vou esquecer tudo de bom que vocês me proporcionaram.

Professora Suely, sempre serás minha orientadora oficial, pois graças a ti, eu aprendi a pesquisar e, principalmente, a gostar disso. Não tenho agradecimentos suficientes para mostrar o real valor de tudo que aprendi contigo, pois ultrapassou as barreiras da iniciação científica. Além de ser uma orientadora superpesquisadora, foste também uma mãe, uma amiga. Muito obrigada por tudo, por toda sua preocupação, por todas as oportunidades que eu tive graças a ti. Minha graduação não teria sido tão rica não fosse meu contato contigo.

Ao meu primeiro trio de pesquisa, Antônio e Laura: MK disse que "vocês são muito especiais, *tááá*?" E eu sou obrigada a concordar com ela! Não só para a pesquisa, vocês sempre estiveram por perto nos momentos mais divertidos e nos mais tristes desses quase seis anos, sempre com palavras inteligentes, comentários divertidos (ou sarcásticos, que seja!), verdades que precisavam ser ouvidas. Eu amo muito vocês e sou muito mais feliz por contar com amigos assim. Sei que já falei pra cada um dos dois, mas não me canso de repetir que me sentir amiga de vocês me faz ter muito mais orgulho de mim mesma. Eu quero ter o resto da vida toda para retribuir, com muito mais do que palavras de agradecimento, o bem que vocês me fazem!

Meu querido trio do internato... sabe por que às vezes eu digo que sou meio fácil e não reclamo muito de nada onde a gente passa? Só pode ser porque vocês estão sempre junto e, com isso, até DU ausente eu aguento com tranquilidade! Vocês são fantásticas e me fazem querer prestar as mesmas provas que vocês só pra eu não perder esse esteio enorme que vocês são! Eu sei que vocês são capazes de qualquer coisa – afinal, me aturar por dois anos ininterruptos não é pra qualquer um! – e é só uma questão de tempo para conseguirem tudo o que desejam. Obrigada por todas as risadas, gargalhadas, piadas, choros e surtos que vocês compartilharam comigo. Eu amo muito vocês, de verdade, e tenho certeza que a gente vai estar juntas para sempre e em qualquer nova lista de agradecimentos que eu tiver que escrever daqui pra frente vocês vão estar nela.

À Nati, minha amiga querida, que sempre vai ser meu porto seguro. No fim, acho que tu mal sabes sobre o que é meu trabalho, mas a gente chegou naquele ponto em que

realmente não precisa estar perto para se estar junto. E tu, de uma forma ou de outra, estás sempre junto comigo. Agora, em vez de conversas imaginárias com personagens fictícios, muitas vezes eu as tenho contigo mesmo! Não são tão boas quanto as contigo em pessoa, mas servem um pouquinho para matar a saudade e eu não me esquecer do quão especial tu és! Eu te admiro infinitamente, irmãzinha!

Ao Ricardo, obrigada por sobreviver tão bem ao seu próprio TCC e ter disposição para ter tanta calma com o TCC dos outros – no caso, o meu! Obrigada pela paciência e, às vezes, até a falta dela foi importante para forçar a simplificação das coisas! Obrigada pelas horas de conversa, de companhia e de muita, muita compreensão. Obrigada por exigir tão pouco, sendo que o que tu mereces é muito maior.

Aos meus queridos amigos da faculdade, muito obrigada! Já pensaram em como seria tudo mais penoso se não nos tivéssemos por perto para descontrair juntos, para se irritar juntos, para os diversos episódios de macarronada da madrugada, luau, banho de mar, festas furadas, viagens, cafés, intervalos de aula, jogos, *Intermeds* e por aí vai... A faculdade é realmente inesquecível, mas só o é de verdade porque eu tive a sorte de encontrar amigos queridos como vocês, que vou guardar pra vida toda! Muito obrigada!

Falando em *Intermed*, obrigada à Atlética e todo mundo que já passou e ainda está por lá. Graças a tudo isso, a faculdade de medicina foi muito mais do que um aprendizado médico e, mesmo com todo o tempo despendido, valeu muito a pena e gostaria de fazer tudo de novo!

E agora, faço um resumo dos agradecimentos? Coloco um índice?

Muito obrigada, de verdade! Amo vocês!

RESUMO

Objetivo: avaliar prevalência de dislipidemia em pacientes com AR e sua associação com parâmetros clínicos, autoanticorpos e comorbidades.

Método: estudo caso-controle, analítico, retrospectivo, com 144 pacientes com AR do ambulatório de Reumatologia do HU-UFSC e 144 pacientes do grupo controle. Foram analisados: dados demográficos, dislipidemia, hipertensão, diabetes, uso de estatina, valores séricos de lipídios. Pacientes portadores de AR: idade do diagnóstico, atividade da doença (escore DAS-28), manifestações extra-articulares, FR e anti-MCV, provas inflamatórias.

Resultados: AR foi mais prevalente no sexo feminino (87,5%) e a idade média de diagnóstico foi 42,14 anos (DP = 12,74). Houve tendência a maior prevalência de dislipidemia ($p = 0,064$). Nos pacientes com AR e dislipidemia, a maioria tinha mais de dois anos de duração da doença (93,88%); a dislipidemia foi mais frequente em pacientes com diagnóstico da AR entre 41 e 60 anos ($p = 0,001$). O uso de estatina foi significativamente maior nos pacientes com AR ($p = 0,003$). Outro dado foi a maior prevalência de HAS nos pacientes com AR ($p = 0,005$) Não houve diferença no escore DAS-28 quando comparado pacientes com e sem dislipidemia. Houve associação de dislipidemia na AR com hipertensão ($p = 0,002$) e diabetes ($p < 0,001$).

Conclusões: Dislipidemia é frequente em pacientes com AR, associa-se com maior prevalência de diabetes e hipertensão e guarda relação com longa duração da doença ($\geq$ 2 anos). A associação destas comorbidades é importante considerando que elas determinam maior risco cardiovascular.

ABSTRACT

Objective: to evaluate prevalence of dyslipidemia in patients with rheumatoid arthritis (RA) and its association with clinical parameters, autoantibodies and comorbidities**.**

Method: case-control, analytic and retrospective study with 144 patients with RA from a Rheumatology ambulatory from Southern Brazil and 144 patients from a control group. Items assessed: demographic data, dyslipidemia, hypertension, diabetes, use of statin, lipids values. Items assessed in patients with RA: age of diagnosis, disease activity (DAS-28 score), extra-articular manifestations, rheumatoid factor (RF), anti-vimentin (anti-MCV) and inflammatory tests.

Results: RA was more prevalent in females (87,5%) and average diagnosis age was 42,14 years (SD = 12,74). There was a tendency to higher prevalence of dyslipidemia (p = 0,064). Most of the patients with RA and dyslipidemia had RA for over 2 years (93,88%); dyslipidemia was more frequent in patients who had their RA diagnosis between ages 41 and 60 (p = 0,001). Use of statin was significantly more frequent in patients with RA (p = 0,003), as well as the prevalence of hypertension (p = 0,005). There was no difference in score DAS-28 between patients with and without dyslipidemia. There was association of dyslipidemia in RA patients with hypertension (p = 0,002) and diabetes (p < 0,001).

Conclusions: Dyslipidemia is a frequent feature in RA patients and it is associated with higher prevalence of diabetes and hypertension. Also, it is related with longer disease duration (≥ 2 years). The association between these comorbities is very important, as they determine higher cardiovascular risk.

LISTA DE TABELAS

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACPA	Anticorpos dirigidos contra proteínas citrulinadas
ACR	*American College of Rheumatology* (Colégio Americano de Reumatologia)
AINH	anti-inflamatório não hormonal
Anti-CCP 2	Anticorpo antipeptídeos citrulinados cíclicos de 2ª geração
Anti-CCP	Anticorpo antipeptídeos citrulinados cíclicos
Anti-MCV	Antivimentina citrulinada mutada
Anti-TNF	Bloqueador do fator de necrose tumoral
AR	Artrite reumatoide
CT	Colesterol total
DAS-28	*Disease activity score – 28* (escore de atividade de doença)
DM 2	Diabetes mellitus tipo 2
DM	Diabetes mellitus
DMARD	*Disease-modifying antirheumatic drugs* (drogas modificadoras do curso da doença)
DP	Desvio-padrão
EORA	*Eldery onset of rheumatoid arthritis* (início tardio da artrite reumatoide)
EULAR	*European League Against Rheumatism collaborative initiative*
FR	Fator reumatoide
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HU-UFSC	Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina
IC	Intervalo de confiança
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
OMS	Organização Mundial de Saúde
PA	Pressão arterial
PCR	Proteína C reativa
SASC	Serviço de atendimento à saúde comunitária
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
VHS	Velocidade de hemossedimentação

YORA *Young onset of rheumatoid arthritis* (início precoce da artrite reumatoide)

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é a doença autoimune sistêmica mais prevalente no mundo, caracterizada por inflamação crônica e sistêmica, causando principalmente sinovite simétrica nas articulações de mãos, punhos e pés. Entretanto, pode se manifestar em outras articulações ou até mesmo apresentar manifestações extra-articulares, como nódulos reumatoides, manifestações pulmonares, doenças cardíacas e vasculites. [1-6] A doença é responsável por comprometimento funcional e diminuição da sobrevida e da qualidade de vida do paciente, além de acarretar altos custos para a sociedade. [7-10]

Estima-se que a incidência mundial da doença varie entre 0,5 a 1%, exceto pela população de índios americanos e nativos da região do Alasca (Estados Unidos), onde há maior prevalência da doença e manifestações mais graves; enquanto que em áreas rurais da África, China e Japão há menores taxas de prevalência.[1-4,6,11] A incidência de AR é de 2 a 4 vezes maior entre as mulheres. Em um estudo realizado com pacientes portadores de AR na cidade de São Paulo, 86% dos pacientes eram do sexo feminino.[12-16] Um estudo com uma população norte-americana predisse um risco de aparecimento de AR ao longo da vida no sexo feminino de 3,6%, enquanto que no sexo masculino a taxa é de 1,7%.[17]

Ainda não é totalmente conhecida a etiologia da AR, mas acredita-se que fatores ambientais, genéticos, humorais, hormonais e infecciosos possam estar envolvidos. Quanto à patogenia da doença, sabe-se que é mediada predominantemente por linfócitos T autoimunes, atraídos pela presença de mediadores inflamatórios, como citocinas, fatores de crescimento e metaloproteinases, o que parece explicar muitas das manifestações da AR. [3,18-21]

O fator reumatóide (FR) é amplamente utilizado para o diagnóstico e é encontrado em aproximadamente 80% dos pacientes com AR, mas também é encontrado na população normal, com maior incidência em idosos, e em doenças infecciosas e outras doenças autoimunes.[22] Além de fazer parte dos critérios de classificação, sua positividade e altos valores é associada em alguns estudos a pior prognóstico e maior taxa de mortalidade. [23,24] Uma classe de autoanticorpos mais recentemente descobertos são os anticorpos dirigidos contra proteínas citrulinadas (ACPA). Eles têm sensibilidade similar, mas especificidade maior que o FR.[2,22,25] Podem ser encontrados precocemente na AR e alguns estudos mostram

que pode haver associação com pior prognóstico da doença e manifestações extra-articulares.[2,18,19,26-30] Estudos mostram que o anticorpo antipeptídeos citrulinados cíclicos (anti-CCP), o ACPA mais utilizado, pode ser considerado melhor para o diagnóstico da AR[31-33], com o benefício de não ser encontrado em indivíduos saudáveis e muito pouco encontrado em outras doenças reumatológicas[29,32-34] e poder predizer pior prognóstico.[28,35] Sua participação no desenvolvimento da inflamação crônica da artrite reumatoide ainda está em investigação.[2,18,25,35] A segunda geração desses anticorpos (anti-CCP2) tem sensibilidade de 80% e especificidade de 98 a 99%.[22] Com o intuito de diagnosticar mais precocemente a doença a *American College of Rheumatology (ACR)* e a *European League Against Rheumatism collaborative initiative (EULAR)* publicaram em 2010 novos critérios de classificação para a AR, substituindo aqueles estabelecidos em 1987.[36] Dentre as mudanças, está a inclusão do ACPA como critério para a doença.

O anticorpo antivimentina (anti-MCV – *anti-mutated citrullinated vimentin)* também é um desses ACPA. De acordo com meta-análise realizada em 2010, sua sensibilidade é de 77% (IC 0,75-0,78) e especificidade de 89% (IC 0,87-0,90).[37] Sua presença é capaz de predizer maior atividade da doença e pior progressão dos achados radiológicos.[28] Estudos mostram que o uso combinado de anti-MCV e anti-CCP2 pode ser mais eficaz para o diagnóstico [29,34,38] e, quando combinado ao FR, tem maior valor prognóstico.[39]

A AR, por sua condição autoimune, frequentemente possui associação com outras doenças autoimunes.[20,40-42] Além das doenças autoimunes, outras condições clínicas são comuns em pacientes com AR e incluem dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, infecções e osteoporose.[43-45] A síndrome metabólica em pacientes com AR é mais comum do que nos pacientes sem AR e ainda está associada a maior atividade da doença.[46,47] O entendimento destas comorbidades em pacientes com AR é importante, já que muitas delas contribuem para o risco cardiovascular aumentado.[44,48,49] A dislipidemia encontrada em pacientes com AR se caracteriza pela presença de níveis reduzidos de colesterol HDL e aumento da relação CT/HDL.[44,50,51] O aparecimento deste padrão parece preceder o início das manifestações articulares da doença e pode estar relacionado a alterações inflamatórias secundárias a doença.[52] Ainda que o próprio tratamento da AR já seja capaz de diminuir o risco cardiovascular,[48-51] discute-se que reumatologistas atualmente têm disponível maior arsenal terapêutico para o tratamento da AR, mas muitas vezes deixam de tratar a dislipidemia frequentemente encontrada.[48] A melhor caracterização do padrão de dislipidemia na AR, sua associação com parâmetros clínicos da doença pode auxiliar na redução da mortalidade

cardiovascular destes pacientes. Além disso, novos estudos têm achado também associações inversas entre lipidemia sérica e atividade da doença e marcadores inflamatórios.[44,53-55]

Considerando que o risco de evento cardiovascular é maior no subgrupo de pacientes com AR que tenham ACPA, é importante avaliarmos se a dislipidemia na AR está associada a presença de anticorpos ACPA.

2. OBJETIVOS

Principal:

Analisar a prevalência de dislipidemia em pacientes com AR

Secundários:

Analisar a associação da dislipidemia em pacientes com AR com parâmetros clínicos da AR;

Analisar a associação da dislipidemia em pacientes com AR com a presença de anticorpo ACPA do tipo anti-MCV;

Analisar a associação da dislipidemia com outras comorbidades na AR.

3. MÉTODOS

Este foi um estudo clínico observacional, caso-controle, analítico e retrospectivo.

Os pacientes do grupo *caso* (portadores de AR) foram os pacientes atendidos no ambulatório de Reumatologia do HU-UFSC, de forma sequencial e não selecionada, entre dezembro de 2009 e novembro de 2010, com o diagnóstico de AR. Os pacientes do grupo *controle* (não portadores de AR) foram pacientes atendidos no Serviço de Atendimento à Saúde Comunitária (SASC) entre agosto de 2010 e novembro de 2010, sem diagnóstico de AR, de gênero e idade pareados com o grupo caso.

Para os pacientes do grupo caso serem incluídos no estudo, foi necessário o preenchimento do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE – anexo I), apresentado pelo médico assistente no momento da consulta. Foram utilizados apenas os prontuários com TCLEs devidamente preenchidos e assinados.

Os critérios de inclusão no estudo para o grupo caso foram:

- Ter diagnóstico de AR e ser atendido no ambulatório de Reumatologia do HU-UFSC no período de dezembro de 2010 a novembro de 2010;
- Ter TCLE devidamente preenchido e assinado.

Os critérios de inclusão no estudo para o grupo controle foram:

- Ter sido atendido no SASC-HU-UFSC no período de agosto de 2010 a outubro de 2010;
- Ter sexo e idade pareados com grupo caso;
- Não ter diagnóstico de AR.

Os critérios de exclusão do estudo para o grupo caso foram:

- Pacientes portadores de Artrite Reumatoide Juvenil ou outra doença reumatológica concomitante à AR, exceto síndrome de Sjögren, por fazer parte das manifestações extra-articulares associadas à AR;
- Não preencher os critérios de inclusão.

Os critérios de exclusão do estudo para o grupo controle foram:

- Não preencher os critérios de inclusão do grupo.

Os pacientes do grupo com AR foram diagnosticados com AR pela equipe médica responsável pelo atendimento de acordo com os Critérios de Classificação do Colégio Americano de Reumatologia de 1987[1]. O diagnóstico é feito quando pelo menos quatro dos sete critérios estão presentes, sendo que os critérios de 1 a 4 precisam estar presentes por, no mínimo, seis semanas:

1. Rigidez matinal: rigidez articular durando pelo menos 1 hora;
2. Artrite de três ou mais áreas: pelo menos três áreas articulares com edema de partes moles ou derrame articular, observado pelo médico;
3. Artrite de articulações das mãos: punho, interfalangeanas proximais e metacarpofalageanas;
4. Artrite simétrica;
5. Nódulos reumatoides;
6. Fator reumatoide sérico;
7. Alterações radiográficas: erosões ou osteopenia localizadas em radiografias de mãos e punhos.

Dos 146 prontuários selecionados no período do grupo caso, dois foram excluídos, por terem diagnóstico de artrite reumatoide juvenil. Do grupo controle, foram selecionados 144 prontuários, todos de acordo com os critérios de inclusão.

Os prontuários dos pacientes do grupo portador de AR foram revisados e, para a coleta dos dados, utilizou-se um instrumento contendo os seguintes itens (vide anexo II):

- Sexo;
- Cor/etnia: amarelo, branco, pardo, negro, indígena; de acordo com autodeclaração na abertura de prontuário no HU-UFSC;
- Fumo: de acordo com a definição do Ministério da Saúde, foram considerados fumantes os pacientes que referiram o uso de qualquer quantidade de cigarros no momento da

consulta, independente do número de cigarros, frequência e duração do hábito de fumar.[56] Foram enquadrados na categoria "fumo pregresso" os pacientes que fizeram o uso de cigarros e pararam o uso até o momento da consulta, independente do número de cigarros e da duração do hábito de fumar;

- Idade do diagnóstico da AR: foi pesquisado no prontuário a idade em que foi feito o diagnóstico, conforme os critérios já citados. Foram criadas três categorias para a idade do diagnóstico[57]:
    - Início precoce da AR I (Y*ORA I – Young onset of rheumatoid arthritis)*: idade de diagnóstico da AR de 16 a 40 anos de idade;
    - Início precoce da AR II (*YORA II)*: idade de diagnóstico da AR de 41 a 60 anos;
    - Início tardio da AR (*EORA – Eldery onset of rheumatoid arthritis*): idade de diagnóstico da AR maior ou igual a 60 anos.
- Duração da AR: foram criadas categorias a partir da duração da AR, do momento do diagnóstico até a consulta médica[58]:
    - Recente: duração da AR de menos de 0,5 ano;
    - Intermediária: duração da AR entre 0,5 ano e 2 anos;
    - Longa: duração da AR maior ou igual a 2 anos.
- Tratamento atual para a AR – foram consideradas as medicações referentes ao tratamento da doença no momento da consulta.
- Escore DAS-28 (*Disease Activity Score – 28*)[59]: utilizou-se o escore DAS-28, quando presente, na última consulta dos pacientes atendidos no ambulatório de Reumatologia. Este instrumento é validado para avaliação da atividade da doença a partir dos seguintes parâmetros: número de articulações dolorosas ao toque (total de 28), número de articulações edemaciadas, velocidade de hemossedimentação (VHS) e a consideração do paciente sobre sua atividade de doença, avaliada através de uma régua, sendo zero sem atividade e 100 com a maior atividade possível.Os valores de DAS-28 são indicadores de atividade da doença, de acordo as seguintes faixas[60]:
    - < 2,6: doença em remissão;

- Entre 2,6 e 3,2: Baixa atividade da doença;
- Maior que 3,2 até 5,1: Moderada atividade da doença;
- > 5,1: Alta atividade de doença.

- Manifestações extra-articulares: foram pesquisadas manifestações pulmonares (bronquiectasia e envolvimento pulmonar intersticial), nódulos reumatoides, vasculite e síndrome de Sjögren. Qualquer dessas manifestações extra-articulares desde o início da doença foi considerada.

- História familiar de AR: foi considerado história familiar positiva quando havia relato de AR na família, diagnosticada por um médico, em parentes de até 2º grau. Quando não se encontravam informações referentes a história familiar, foi considerado história familiar desconhecida.

- Exames laboratoriais: foram avaliados os resultados de exames solicitados na última consulta do paciente no ambulatório de Reumatologia: dosagem de proteína C reativa (PCR); avaliação da velocidade de hemossedimentação (VHS); hematócrito e hemoglobina; contagem de plaquetas; glicemia de jejum; dosagem de autoanticorpo fator reumatóide (FR) e do antivimentina (anti-MCV). Caso a glicemia de jejum estivesse alterada e/ou se tratava de paciente diabético, avaliava-se também dosagem de hemoglobina glicosilada, quando presente no prontuário.

- Diabetes Mellitus (DM): de acordo com a Organização Mundial da Saúde[61],consideraram-se portadores de DM tipo 2 os seguintes casos:
  - Valor de glicemia de jejum de no mínimo oito horas maior ou igual a 126mg/dl;
  - Valor maior ou igual a 200mg/dl após teste de tolerância oral a glicose com 75 g de glicose anidra dissolvida em água, após repetição do exame para confirmação (não necessário nos casos de hiperglicemia sintomática).

  Pacientes que iniciaram acompanhamento no ambulatório de Reumatologia e já tinham tratamento para DM com insulinoterapia ou hipoglicemiante oral também foram considerados diabéticos.

  Em nenhum dos grupos houve pacientes portadores de DM tipo 1.
- Hipertensão arterial sistêmica (HAS): de acordo com as VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão[62], foram considerados como hipertensos valores de PA sistólica ≥ 140

mmHg e/ou de PA diastólica ≥ 90 mmHg, em medidas no consultório médico, repetidas em, pelo menos, três consultas.

Pacientes que iniciaram acompanhamento no ambulatório de Reumatologia e já tinham tratamento para HAS também foram considerados hipertensos.

- Síndrome Metabólica: a síndrome metabólica é composta por obesidade abdominal, dislipidemia, aumento da pressão arterial, resistência a insulina e/ou intolerância a glicose, estado pró-inflamatório e estado pró-trombótico. Em nosso estudo, consideramos portadores de síndrome metabólica os pacientes portadores de DM com HAS e/ou dislipidemia, como adaptação dos critérios utilizados pela Organização Mundial de Saúde e pelo *National Cholesterol Education Program´s Adult Treatment Panel III Report* [63].
- Dislipidemia: de acordo com os critérios elaborados pelo *National Cholesterol Education Program´s Adult Treatment Panel III Report*[64], são considerados ideais os seguintes níveis séricos de lipidios:
    - LDL abaixo de 100mg/dl;
    - Colesterol total abaixo de 200mg/dl;
    - Triglicerídeos abaixo de 150mg/dl;
    - HDL acima de 40mg/dl.

  Foram avaliados os valores de lipídios de todos os pacientes, exceto aqueles que iniciaram acompanhamento já com uso de estatina ou quando não estavam disponíveis no prontuário. Para o diagnóstico, consideraram-se dislipidêmicos pacientes com níveis séricos fora dos padrões acima. Foram considerados também pacientes que já estavam em uso de estatinas. Dos pacientes dislipidêmicos, avaliou-se também uso de estatina, idade do diagnóstico, tempo de duração da artrite reumatoide no momento do diagnóstico, quando posterior à doença AR.

Os prontuários dos pacientes do grupo controle foram revisados e, para a coleta dos dados, utilizou-se um instrumento contendo os seguintes itens (vide Anexo III):

- Sexo;
- Cor/etnia: amarelo, branco, pardo, negro, indígena; de acordo com a autodeclaração fornecida na abertura de prontuário no HU-UFSC;
- Fumo: mesmos critérios utilizados para o grupo caso;

- HAS: presença e idade de aparecimento. Os critérios diagnósticos foram os mesmo utilizados no grupo caso;
- DM: presença e idade de aparecimento. Os critérios diagnósticos foram os mesmo utilizados no grupo caso;
- Dislipidemia: presença e idade de aparecimento. Os critérios diagnósticos foram os mesmos utilizados no grupo portador de AR.
- Exames Laboratoriais: LDL-colesterol, HDL-colesterol, colesterol total, dosagem de triglicerídeos de todos os pacientes do grupo controle, exceto daqueles que no início do acompanhamento já utilizavam estatinas, portanto, não portavam exames prévios ao uso da medicação.

Os protocolos foram revisados por três pesquisadores. Posteriormente, os dados foram digitados no banco de dados criado no programa Epidata 3.1®.

Para descrever as variáveis quantitativas foram calculadas as médias e os desvios-padrão, valores mínimos, máximos e medianos. As variáveis categóricas foram descritas por meio de suas frequências absolutas (n) e relativas (%). A associação entre as variáveis foi analisada por meio de testes de hipóteses apropriados ao tipo e à escala das mesmas (exato de Fisher, teste t de *Student* e ANOVA). Foram consideradas significativas as diferenças quando valor de $p \leq 0,05$[65]. As análises de dados foram realizadas nos programas Microsoft Excel 2007 ® e EpiInfo 6.04. A construção de gráficos e tabelas foi realizada no programa Microsoft Word 2010®.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina em 30 de novembro de 2009, sob o número 512/09. Os pacientes foram esclarecidos pelo médico assistente sobre a temática do estudo, a metodologia adotada e quaisquer outras dúvidas que surgissem. A participação foi voluntária e passível de desistência em qualquer momento do estudo. Foi garantido aos pacientes o sigilo das informações e o uso destas exclusivamente para o estudo.

O período total de duração da pesquisa após sua aprovação foi de 13 meses.

4. RESULTADOS

4.1. Dados demográficos

Foram coletados dados de 144 prontuários de pacientes com AR atendidos no ambulatório de Reumatologia do HU-UFSC entre dezembro de 2009 e novembro de 2010, para formação do grupo de portadores de AR, e 144 prontuários de pacientes atendidos no ambulatório do SASC entre agosto e novembro de 2010, para formação do grupo *controle*.

Os dados referentes à idade, gênero e cor estão descritos na tabela 1. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos nestes quesitos, exceto no item cor. A idade média dos pacientes do grupo portador de AR foi de 55,92 (DP = 11,92) e do grupo controle foi de 54,16 (DP = 10,97), sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos (p = 0,9025).

A tabela 2 mostra a frequência de fumo atual e de fumo atual ou pregresso nos pacientes do grupo caso e do grupo controle. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Tabela 1. Dados demográficos dos pacientes do grupo com artrite reumatoide do ambulatório de Reumatologia do HU-UFSC e do grupo controle do SASC-HU-UFSC (dezembro de 2009-novembro de 2010).

	AR (n = 144)		**Grupo controle** (n = 144)		
Variável	**n**	**%**	**n**	**%**	**p**
Gênero					1,000
Masculino	18	12,5	18	12,5	
Feminino	126	87,5	126	87,5	
Cor					< 0,050
Branca	110	76,39	124	86,11	
Parda	-	-	2	1,39	
Negra	5	3,47	5	3,47	
Desconhecida	29	20,14	13	9,03	

Tabela 2. Frequência de fumo atual e fumo atual ou pregresso em pacientes do grupo com artrite reumatoide do Reumatologia do HU-UFSC e do grupo controle do SASC-HU-UFSC (dezembro de 2009-novembro de 2010).

	AR (n = 144)		**Grupo controle** (n = 144)		
Variável	**n**	**%**	**n**	**%**	**p**
Fumo atual	14	9,72	14	9,72	1,000
Fumo atual/pregresso	27	18,75	23	15,97	0,534

4. 2. Comorbidades

A figura 1 e a tabela 3 mostram a frequência das comorbidades pesquisadas nos grupos caso e controle. A frequência de hipertensão no grupo caso é significativamente maior do que no grupo controle (p = 0,005) e há uma tendência à maior prevalência de dislipidemia nos portadores de AR (p = 0,064).

A frequência de uso de estatina para o tratamento da dislipidemia no grupo caso foi de 56.94% (n = 82), enquanto no grupo controle foi de 39.58% (n = 57), sendo significativamente maior no grupo de pacientes com AR (p = 0,003).

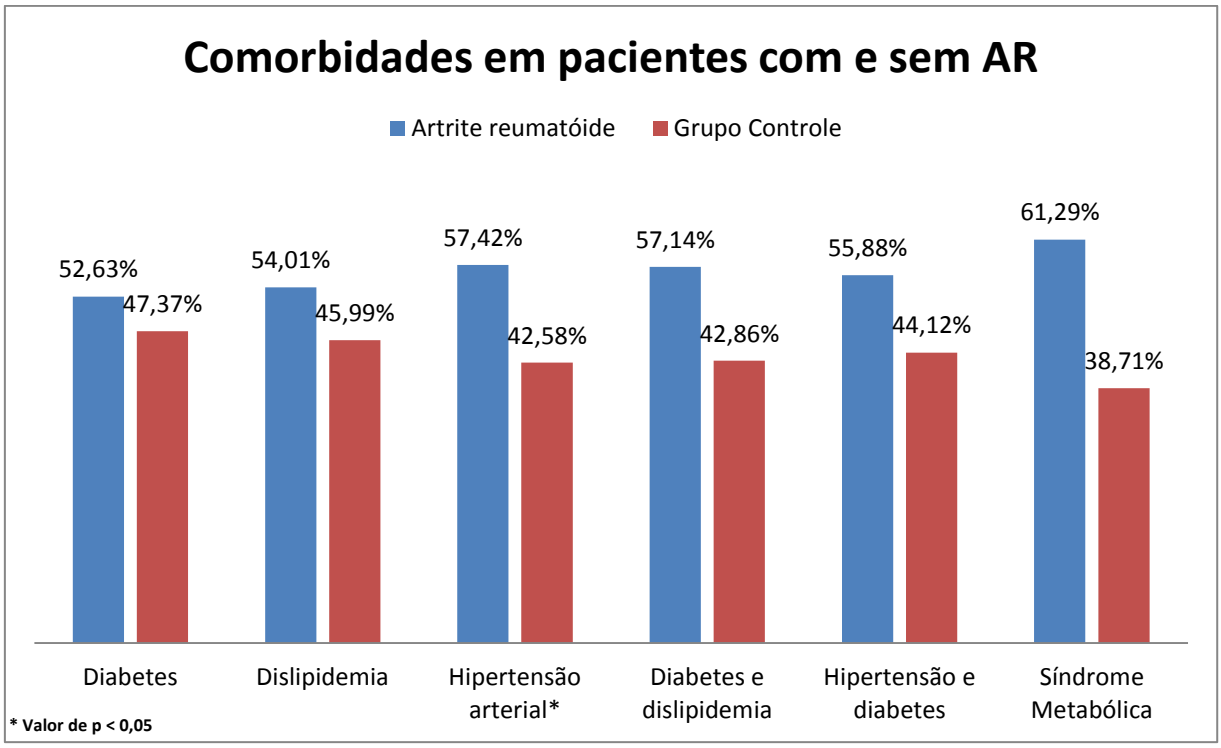

Figura 1 - Frequência das comorbidades pesquisadas nos pacientes do grupo com AR do ambulatório de Artrite Reumatoide do HU-UFSC e do grupo controle do SASC-HU-UFSC

Tabela 3: Frequência das comorbidades pesquisadas nos pacientes do grupo com AR atendidos no ambulatório de Artrite Reumatoide do HU-UFSC e do grupo controle do SASC-HU-UFSC (dezembro de 2009-novembro de 2010).

	AR (n = 144)		**Grupo controle** (n = 144)		
Variável	**n**	**%**	**n**	**%**	**p**
DM 2					0,728
Sim	20	13,89	18	12,50	
Não	124	86,11	126	87,50	
Dislipidemia					0,064
Sim	101	70,14	86	59,72	
Não	43	29,86	58	40,28	
Hipertensão					**0,007**
Sim	89	61,81	66	45,83	
Não	55	38,19	78	54,17	
DM 2 e hipertensão					0,465
Sim	19	13,19	15	10,42	
Não	125	86,81	129	89,58	
DM 2 e dislipidemia					0,367
Sim	20	13,89	15	10,42	
Não	124	86,11	129	89,58	
Síndrome metabólica					0,127
Sim	19	13,19	12	8,33	
Não	125	86,81	132	91,67	

4.3. Artrite reumatoide – perfil clínico e laboratorial

A tabela 4 mostra a frequência das faixas de idade de diagnóstico e de duração da AR. A média da idade de diagnóstico foi de 42,14 anos (DP = 12,74). A duração média da doença foi de 13,69 anos (DP = 8,37). A doença foi mais frequente no sexo feminino (87,5%; IC 95% = 81-92,4%), sendo que a frequência no sexo masculino foi de 12,5% (IC 95% = 7,6-19%). Cento e dez pacientes do grupo caso eram brancos (76,4%; IC 95% = 68,6-83,1%), enquanto cinco deles eram negros (3,5%; IC 95% = 1,1-7,9%). A maioria dos pacientes portadores de AR não é e nunca foi fumante (n = 121; 84%; IC 77-89,6%), com diferença estatisticamente significativa. Vinte e três deles fumam atualmente ou são ex-fumantes (16%; IC 10,4-23%).

Dezoito pacientes (12,50%; IC 95% =7.6%-19.0%) relatavam ter história de AR na família, enquanto 89 (61,81%; IC 95% = 53,3-69,8%) não tinham história familiar positiva,

sendo este padrão mais frequente, com significância estatística. Esta informação não estava disponível em 37 prontuários (26,69%; IC 95% = 18.8%-33.6%). Ao se considerar apenas os pacientes com a informação disponível, a prevalência de história familiar positiva para AR é de 16,82%.

Na tabela 5, encontramos dados referentes à atividade da doença: média dos valores de DAS-28, VHS, PCR, anti-MCV e FR. Dos 144 pacientes portadores de AR, 141 (97,91%) possuíam teste para FR. Destes, 92 (65,25%; IC 56,8-73,1%) tinham FR positivo no momento da consulta. O anti-MCV foi pesquisado em 112 pacientes (77,77%). Destes, 67 (59,82%; IC 95% =50.1%-69.0%) tinham o anticorpo positivo, sendo este padrão o mais frequente, com diferença estatisticamente significativa (anti-MCV negativo = 40,2%; IC 95% = 31.0%-49.9%). A figura 2 mostra o perfil dos auto-anticorpos encontrados nos pacientes com AR, incluindo a associação dos dois anticorpos positivos e de algum dos anticorpos positivos. O valor de PCR foi avaliado nos 144 pacientes e estavam em níveis elevados em 81 deles (56,25%; IC 95% = 47.7%-64.5%), sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos positivos e negativos.

A figura 3 mostra a distribuição da classificação de atividade da doença da AR, de acordo com os valores encontrados no DAS-28. Mais da metade dos pacientes portadores de AR foram classificados como doença em remissão ou baixa atividade da doença.

Dos 144 pacientes com AR, 29 (20,14%; IC 95% = 13,9-27,6%) apresentavam manifestações extra-articulares da doença. A figura 4 mostra a distribuição destas manifestações, não havendo diferença estatisticamente significativa entre elas.

A tabela 6 mostra os medicamentos em uso na última consulta dos pacientes com AR atendidos no ambulatório de Reumatologia. A média da dose de corticoide utilizada foi de 6,98 mg (DP = 4,0; IC 95% = 6,3%-7,7%). A média da dose de metotrexate utilizada foi de 21,88 ml (DP = 5,7; IC 95% = 20,84-22,91%).

Tabela 4. Idade do diagnóstico e duração da AR, em anos, separados por faixas, dos pacientes com artrite reumatoide do ambulatório de Reumatologia HU-UFSC (dezembro de 2009-novembro de 2010.

	AR (n = 141)*		
Variável	**n**	**%**	**IC 95% (%)**
Idade do diagnóstico			
YORA I (16-40)	60	42,55	34,3-51,2
YORA II (41-60)	69	48,94	40,4-57,5
EORA (> 60)	12	8,51	4,5-14,4
Duração da doença			
Recente (< 0,5)	1	0,71	0-3,9
Intermediária (≥0,5 e ≤ 2)	7	4,96	2-10
Longa (> 2)	133	94,33	89,1-97,5

*****Exclusão de três pacientes por não apresentarem idade do diagnóstico no prontuário médico.

Tabela 5. Valores médios de DAS-28, FR, Anti-MCV, VHS e PCR dos pacientes com artrite reumatoide do ambulatório de Reumatologia do HU-UFSC (dezembro de 2009-novembro de 2010).

	Valores – AR	
Variável	**Média**	**DP**
DAS-28	3,26	1,092
Fator Reumatoide	293,14	610,059
Antivimentina	307,47	298,126
VHS	42,13	29,62
PCR	21,88	48,04

A associação de manifestações extra-articulares com os auto-anticorpos pesquisados nos pacientes portadores de AR está apresentada na tabela 7. A associação do FR com as manifestações extra-articulares é positiva, com significância estatística ($p < 0,05$).

A tabela 8 mostra a associação das manifestações extra-articulares com as comorbidades pesquisadas no grupo de pacientes com AR. Apesar de a frequência de comorbidades nos pacientes com manifestações extra-articulares ser maior, não houve diferença estatisticamente significativa.

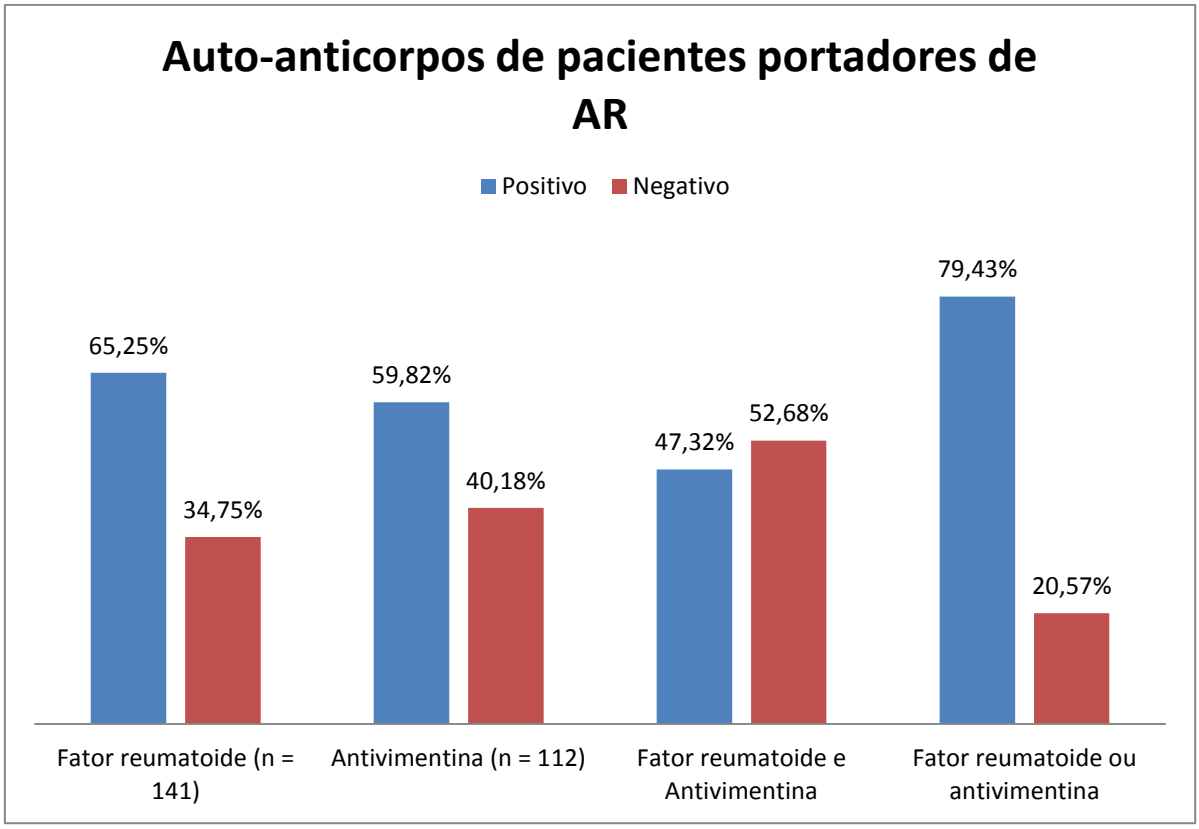

Figura 2 - Perfil dos autoanticorpos encontrados nos pacientes portadores de AR atendidos no ambulatório de Reumatologia do HU-UFSC.

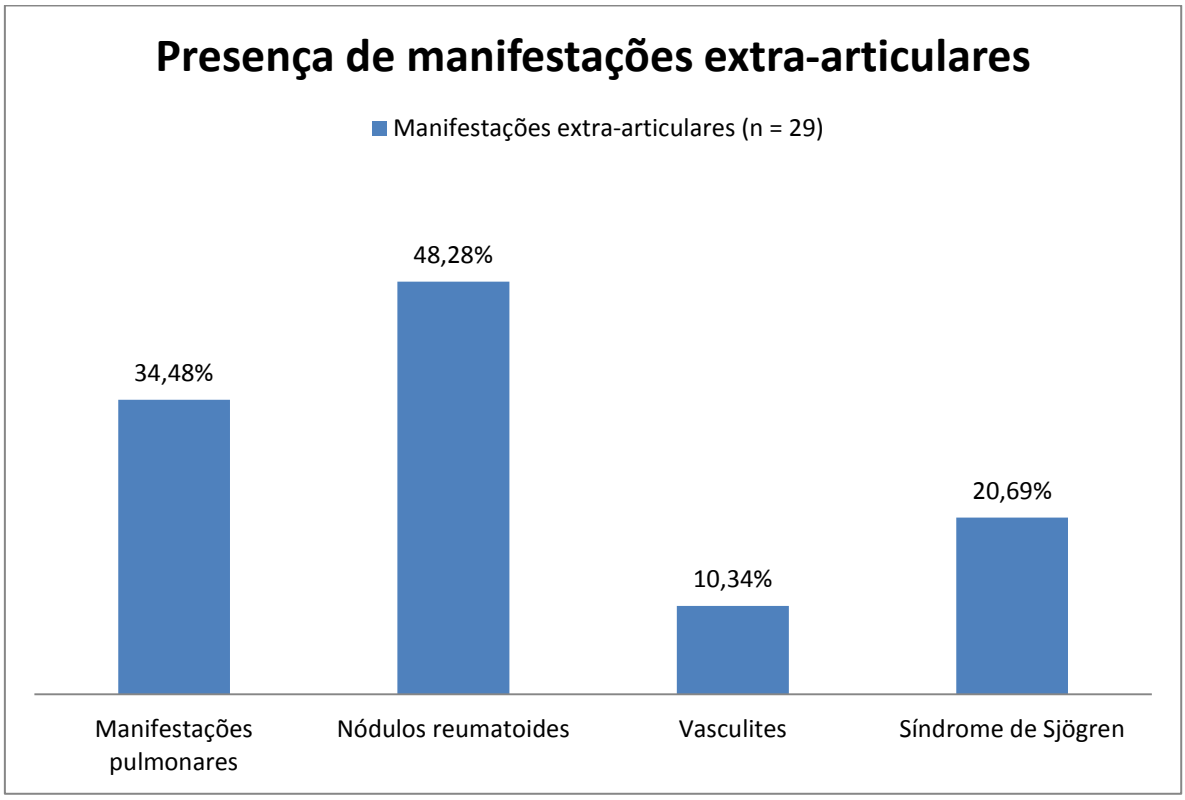

Figura 3 - Distribuição das manifestações extra-articulares encontradas em pacientes com artrite reumatoide atendidos no ambulatório de Reumatologia do HU-UFSC

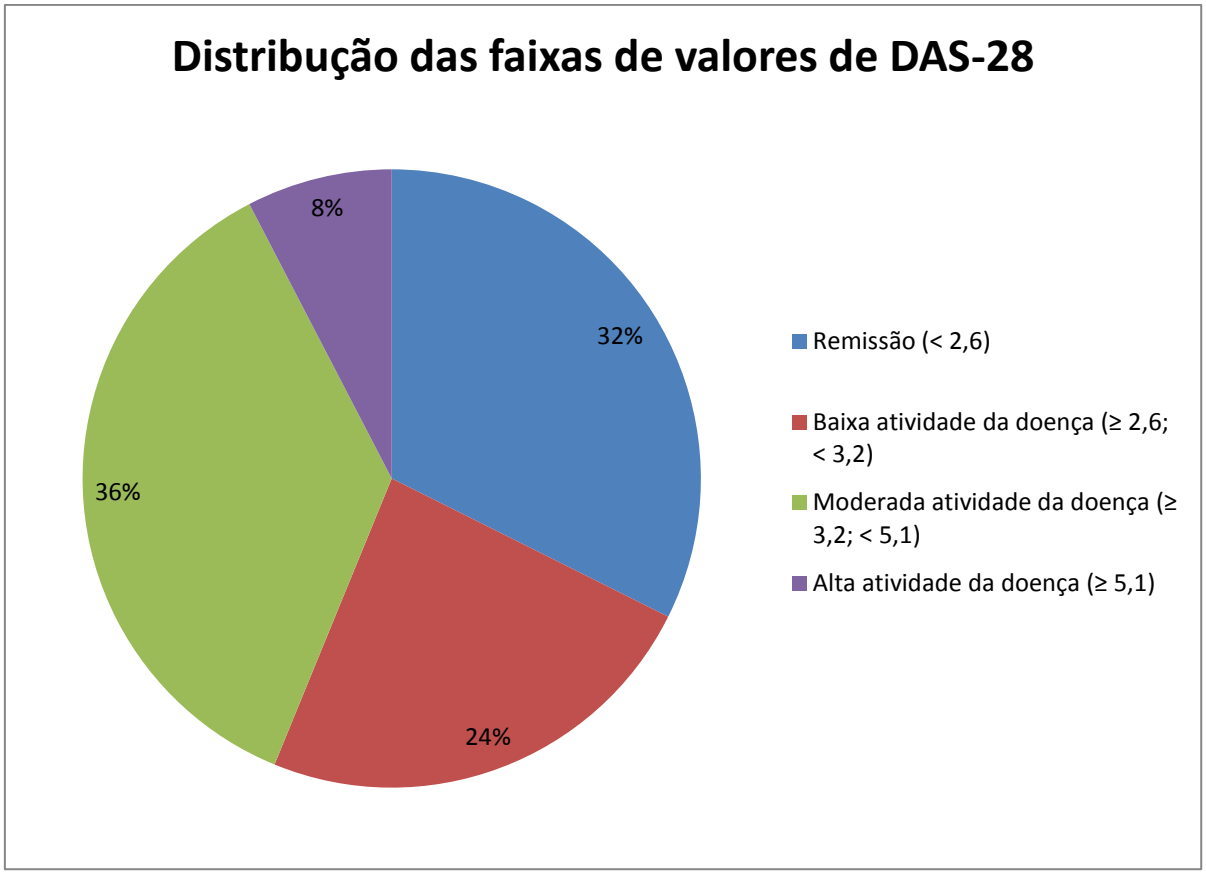

Figura 4 - Distribuição dos valores de DAS-28, por faixas, encontradas nos pacientes com AR atendidos no ambulatório de Reumatologia do HU-UFSC

Tabela 6. Tratamento para AR utilizado na última consulta dos pacientes com AR do ambulatório de Reumatologia do HU-UFSC (dezembro de 2009-novembro de 2010).

	Distribuição - AR (n = 144)		
Variável	**n**	**%**	**IC 95% (%)**
Metotrexate	121	84,03	77.0-89.6
Leflunomida	57	39,58	31.5-48.1
Antimaláricos	6	4,17	1.5- 8.8
Corticoide	127	88,19	81.8-93.0
AINH	81	66,25	10,4-48,8
Anti-TNF	43	29,86	22.5-38.0
Ácido Fólico	105	72,92	64.9-80.0
Outro biológico	5	3,47	1.1- 7.9
Anti-TNF e/ou outro biológico	47	32,60	25.1-40.9

Tabela 7. Associação de manifestações extra-articulares com os autoanticorpos envolvidos na doença (fator reumatoide – FR – e antivimentina – anti-MCV) nos pacientes com AR do ambulatório de Reumatologia do HU-UFSC (dezembro de 2009-novembro de 2010).

	Manifestações extra-articulares				
	Sim (n = 29)		**Não** (n = 115)		
Variável	**n**	**%**	**n**	**%**	**p**
Anti-MCV (n = 112)*					0,478
Positivo	14	66,67	53	58,24	
Negativo	7	33,33	38	41,76	
FR (n = 141) †					**0,003**
Positivo	25	89,29	67	59,29	
Negativo	3	10,71	46	40,71	
FR ou Anti-MCV (n = 141) †					0,195
Positivos	25	89,29	67	59,29	
Negativos	3	10,71	46	40,71	
FR e Anti-MCV (n = 112) ‡					0,056
Positivos	14	66,67	39	42,86	
Negativos	7	33,33	52	57,14	

* Exclusão de 32 pacientes por não apresentarem valores de antivimentina no prontuário médico
†Exclusão de três pacientes por não apresentarem valores de FR no prontuário médico
‡Exclusão de 32 pacientes por não apresentarem valores de FR e anti-MCV concomitantemente no prontuário médico

Tabela 8. Associação de manifestações extra-articulares com as comorbidades estudadas nos pacientes com AR atendidos no ambulatório de Reumatologia do HU-UFSC (dezembro de 2009-novembro de 2010).

	Manifestações extra-articulares				
Variável	**Sim** (n = 29)		**Não** (n = 115)		
	n	**%**	**n**	**%**	**p**
DM 2					0,074
Sim	7	24,14	13	11,3	
Não	22	75,86	102	88,7	
Dislipidemia					0,097
Sim	24	82,76	77	66,96	
Não	5	17,24	38	33,04	
Hipertensão					0,974
Sim	18	62,07	71	61,74	
Não	71	61,74	11	38,26	

Ao se pesquisar associação entre as manifestações extra-articulares e a duração da doença (tabela 9) e a atividade da doença, viu-se que há associação entre pacientes que tiveram seu diagnóstico entre 41 e 60 anos de idade (YORA 2; p = 0,016) e com uma tendência à associação com os portadores de AR de longa duração da doença (p = 0,058). Não houve associação com a classificação de atividade da doença pelo DAS-28 (p = 0,736).

Tabela 9. Associação de manifestações extra-articulares com idade do diagnóstico, duração da doença e valores do DAS-28, nos pacientes portadores de AR do ambulatório de reumatologia do HU-UFSC (dezembro de 2009-novembro de 2010).

	Manifestações extra-articulares				
	Sim (n = 29)		**Não** (n = 115)		
Variável	**n**	**%**	**n**	**%**	**p**
Idade do diagnóstico (n = 141)*					**0,016**
16-40 (YORA I)	6	20,69	54	48,21	
41-60 (YORA II)	21	72,41	48	42,86	
> 60 (EORA)	2	6,90	10	8,93	
Duração da doença (n = 141)*					0,058
Recente (< 0,5)	1	3,45	-	-	
Intermediária (≥0,5 e ≤ 2)	-	-	7	6,25	
Longa (> 2)	28	96,55	105	93,75	
DAS-28 (n = 105) †					0,736
Remissão (0-2,59)	6	26,09	28	34,15	
Baixa atividade (2,6-3,2)	6	26,09	19	23,17	
Moderada atividade (3,3-5,1)	10	43,48	28	34,15	
Alta atividade (≥5,2)	1	7,62	7	8,54	

*Exclusão detrês pacientes por não apresentarem idade do diagnóstico no prontuário médico.
† Exclusão de 39 pacientes por não apresentarem valores de DAS-28 no prontuário médico.

4.4. Dislipidemia e AR

Dos pacientes com AR, 101 eram dislipidêmicos (70,14%). Destes 101, 87,13% tiveram seu diagnóstico de dislipidemia após o diagnóstico da AR. Apenas nove (8,91%) eram dislipidêmicos antes de portarem AR. Em quatro casos (3,96%) não foi possível saber se

a dislipidemia foi anterior ou posterior à AR. A média de idade no momento do diagnóstico da dislipidemia foi de 54,45 anos (DP = 10,47). A tabela 10 mostra a média de idade do diagnóstico de dislipidemia do grupo caso e do grupo controle. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Dos pacientes que tiveram o diagnóstico de dislipidemia após o da AR, a média de duração da doença no momento do diagnóstico foi de 11,62 (DP = 8,59).

Tabela 10. Idade de diagnóstico de dislipidemia dos pacientes do grupo com AR do ambulatório de Reumatologia do HU-UFSC e do grupo controle do ambulatório SASC-HU-UFSC.

	Idade de diagnóstico da dislipidemia		
Variável	**Média**	**DP**	**IC 95% (%)**
Artrite reumatoide	54,45	10,47	52,14-55,88
Grupo controle	54,01	7,76	52,35-65,55

A tabela 11 mostra a média dos valores de lipídeos do grupo caso (137 pacientes) e do grupo controle (124 a 128 pacientes; alguns prontuários não continham todos os valores de lipídeos), de pacientes com e sem dislipidemia. Os valores de LDL foram maiores no grupo controle (p = 0,03). Não foram considerados valores laboratoriais de lipídios mensurados após início de tratamento com estatina. A tabela 12 mostra a distribuição dos lipídios por faixas, entre os grupos caso e controle. Não houve diferença estatisticamente significativa entre as faixas de lipídios dos grupos.

Tabela 11. Valores de lipídeos dos pacientes do grupo com artrite reumatoide do ambulatório de Reumatologia do HU-UFSC e do grupo controle do ambulatório o do SASC-HU-UFSC (dezembro de 2009-novembro de 2010).

	Valores laboratoriais de lipídios				
	AR		**Grupo controle**		
Variável	**Média**	**DP**	**Média**	**DP**	**p**
Colesterol total	218,95	40,14	255,16	49,81	0,26
LDL	134,37	37,73	145,72	47,90	0,03
HDL	56,50	14,43	57,46	57,02	0,42
Triglicerídeos	140,65	88,70	126,37	78,58	0,91

Tabela 12. Faixas de valores de lipídeos dos pacientes portadores de AR do ambulatório de Reumatologia do HU-UFSC e do grupo controle do ambulatório do SASC-HU-UFSC (dezembro de 2009-novembro de 2010).

	Valores laboratoriais de lipídios (faixas)				
	AR		**Grupo controle**		
Variável	**N**	**%**	**N**	**%**	**p**
Colesterol total	**137**	**100**	**128**	**100**	0,09
< 200	39	28,48%	47	36,72	
≥ 200	98	71,53%	81	63,28	
LDL	**137**	**100**	**124**	**100**	0,46
< 100	26	19,26	22	17,74	
≥ 100; < 130	42	31,11	31	25,00	
≥ 130	67	49,63	71	57,26	
HDL	**137**	**100**	**125**	**100**	0,16
< 40	120	88,24	104	83,20	
≥ 40	16	11,76	21	16,80	
Triglicerídeos	**137**	**100**	**127**	**100**	0,22
< 150	94	68,61	96	75,59	
≥ 150	43	31,39	31	24,41	

A tabela 13 mostra a frequência de dislipidemia de acordo com a idade do diagnóstico, o tempo de duração da doença e a atividade de doença, de acordo com o DAS-28. A dislipidemia é mais frequente nos pacientes que foram diagnosticados com AR entre 41 e 60 anos (p = 0,001). Dentre os pacientes com dislipidemia, a frequência é maior dos pacientes com longa duração da AR. Em relação à atividade da doença nos pacientes que tem dislipidemia, esta é menos frequente nos pacientes com alta atividade da doença (teste de proporção; IC 95% 0,008-0,122).

Conforme exposto na tabela 8, há uma tendência à associação entre dislipidemia e manifestações extra-articulares, sendo que dos 29 pacientes com manifestações extra-articulares, 24 (82,76%) tem dislipidemia (p = 0,072).

Tabela 13. Associação de dislipidemia com idade do diagnóstico, duração da doença e valores do DAS-28, nos pacientes portadores de AR do ambulatório de Artrite Reumatoide do HU-UFSC.

	Dislipidemia na AR				
	Sim		**Não**		
Variável	**n**	**%**	**N**	**%**	**p**
Idade do diagnóstico (n = 141)*					**0,001**
YORA I (16-40)	32	32,65	28	65,12	
YORA II (41-60)	55	56,12	14	32,56	
EORA (> 60)	11	11,22	1	2,33	
Duração da doença (n = 141)*					1,000
Recente (< 0,5)	1	1,02	-	-	
Intermediária (≥0,5 e ≤ 2)	5	5,10	2	4,65	
Longa (> 2)	92	93,88	43	95,35	
DAS-28 (n = 105)†					0,528
Remissão (0-2,59)	27	35,53	7	24,14	
Baixa atividade (2,6-3,2)	19	25,00	6	20,69	
Moderada atividade (3,3-5,1)	25	32,89	13	44,83	
Alta atividade (≥5,2)	5	6,58	3	10,34	

*Exclusão de 3 pacientes por não apresentarem idade do diagnóstico no prontuário médico.
†Exclusão de 39 pacientes por não apresentarem valores de DAS-28 no prontuário médico.

Ao se investigar associação entre a presença de autoanticorpos pesquisados nos pacientes com AR e a frequência de dislipidemia (tabela 14), viu-se que a frequência de positividade de ambos autoanticorpos é maior nos portadores de dislipidemia, mas sem significância estatística.

Ao se investigar associação entre dislipidemia nos pacientes com AR e hipertensão e/ou diabetes (tabela 16), viu-se que a frequência dessas comorbidades é significativamente maior nos pacientes dislipidêmicos. Todos os pacientes portadores de AR com diabetes são portadores de dislipidemia (p = 0,002). Todos os pacientes portadores de AR com diabetes e hipertensão também são portadores de dislipidemia.

Tabela 14. Frequência de resultados de exames laboratoriais, em relação ao diagnóstico de DM tipo 2, em pacientes com AR atendidos no ambulatório de Artrite Reumatoide do HU-UFSC.

	Dislipidemia na AR				
	Sim		**Não**		
Variável	**n**	**%**	**n**	**%**	**p**
Antivimentina(n = 112)*					0,325
Sim	50	61,73	17	54.84	
Não	31	38.27	14	45.16	
Fator Reumatoide (n = 141)†					0,516
Positivo	65	65,66	27	64,29	
Negativo	34	34,34	15	35,71	
a-MCV ou FR (n = 141) ‡					0,869
Sim	79	79,80	33	78,57	
Não	20	20,20	9	21,43	
a-MCV e FR (n = 112)‡					0,777
Sim	39	48,15	14	45,16	
Não	42	51,85	17	54,84	

* Exclusão de 32 pacientes por não apresentarem valores de antivimentina no prontuário médico
†Exclusão de três pacientes por não apresentarem valores de FR no prontuário médico
‡Exclusão de 32 pacientes por não apresentarem valores de FR e anti-MCV concomitantemente no prontuário médico

Tabela 16: Frequência de diabetes e/ou hipertensão nos pacientes portadores de AR, com diagnóstico de dislipidemia, atendidos no ambulatório de Artrite Reumatoide do HU-UFSC.

	Dislipidemia na AR				
	Sim		**Não**		
Variável	**n**	**%**	**n**	**%**	**p**
Diabetes (n = 20)					**0,002**
Sim	20	100	-	-	
Não	-	-	-	-	
Hipertensão (n = 89)					**<0,001**
Sim	74	73.27	15	34,88	
Não	27	26.73	28	64,12	
Hipertensão e Diabetes (n = 19)					**0,001**
Sim	19	18,81	-	-	
Não	82	81,19	43	100	

5. DISCUSSÃO

5.1. Dados demográficos

Esta é uma importante pesquisa que investigou o perfil lipídico dos pacientes com AR atendidos no ambulatório de Reumatologia do HU-UFSC e sua associação com parâmetros clínicos da doença e com outras comorbidades.

A AR é uma doença que predomina no sexo feminino,[15,66,67] confirmada pelo nosso estudo: dos 144 pacientes atendidos, 87,5% eram mulheres. Em um estudo realizado no estado norte-americano de Minnesota percebeu-se que a prevalência de AR aumentou no período de 1995 a 2007, bem como a incidência da doença em mulheres.[66] Estuda-se se há influência hormonal no aparecimento da AR: em uma pesquisa para avaliar níveis hormonais em mulheres com e sem AR e não houve diferença. Outro estudo sugere que pacientes em uso de contraceptivo oral e durante a gravidez tem risco reduzido de aparecimento de AR. Por outro lado, homens com AR tiveram níveis séricos de testosterona menores do que o grupo controle.[11]

A cor predominante nos pacientes portadores de AR atendidos no ambulatório de Reumatologia do HU-UFSC foi branca, com valor de 95,65%. Em outros estudos brasileiros, ainda que com menores valores, houve concordância destes achados. [13,16]

A história familiar positiva para AR em nosso estudo foi de 16,82%. Pesquisar história de doenças autoimunes na família é importante, pois pode alertar para novos casos da mesma doença ou ainda de outras doenças de base imunológica. [40,68]

O tabagismo ainda é alvo de investigação por sua relação com a artrite reumatoide. Acredita-se que ele tenha influência no aparecimento da doença e seja um fator de risco passível de prevenção.[69-73] Em nosso estudo, 18,75% dos pacientes fumam ou já fumaram. Em nosso estudo, não foram investigadas outras características em relação ao tabagismo, como época de início do fumo, duração e carga tabágica, portanto, não se pode inferir se há ou não associação com a doença. De qualquer forma, a prevalência de fumo atual ou pregresso é inferior a encontrada em outros estudos[72,74] e não houve diferença entre o grupo portador de AR e o grupo doente.

5.2. Perfil epidemiológico, clínico e laboratorial da AR

A idade média do diagnóstico de AR nos pacientes atendidos no ambulatório de AR foi de 42,14 anos (DP = 12,74), semelhante a encontrada em outros estudos[3,13,16].Apenas 8,51% tiveram o diagnóstico da doença com idade maior ou igual a 60 anos (EORA), sendo que 42,55% tiveram o diagnóstico de 16 até 41 anos (YORA I) e 48,94% de 41 até 60 anos. Em relação à duração da doença, 94,33% dos pacientes tem longa duração da doença (mais de dois anos). A média da duração, em anos, foi de 13,69, um pouco maior do que a encontrada na literatura.[12-16,75,76]

Em um estudo egípcio, o grupo de pacientes enquadrados com EORA foi de 31%, enquanto YORA I ficou com 13% e YORA II com 56%, tendo o 1º grupo (EORA) com tempo de doença significativamente maior (9,95 anos). Neste estudo também se viu que pacientes com EORA têm mais atividade da doença do que os grupos de início de doença mais precoce. Em um estudo que procurou correlacionar a presença de sintomas com a duração da doença viu que a partir do segundo ano da doença já podem estar presentes limitações de movimento e importantes dores articulares, mostrando a importância de se tratar precocemente a doença.[77] Na revisão de literatura de Aletaha, viu-se que pacientes com início tardio da doença tiveram índices menores de melhora nos escores do *Health Assessment Questionnaire* do que os pacientes com início mais precoce da doença.[78] Outro estudo mostrou que pacientes com início tardio (mais de 60 anos) não tiveram melhor prognóstico do que os pacientes com início precoce da doença, podendo ser devido às comorbidades presentes devido à idade avançada.[79] Por outro lado, em uma meta-análise sobre fatores de remissão da doença, o início tardio da AR e sua curta duração da doença estiveram dentre os encontrados.[80]

As manifestações extra-articulares fazem parte do espectro de apresentação da AR e acredita-se que tenham relação com auto-anticorpos e tabagismo[76,81,82] e parece ser mais frequente em doenças mais longas e graves.[82] Em nosso estudo, a prevalência de manifestações extra-articulares foi de 20,14%, distribuídas entre nódulos reumatoides (48,28%), manifestações pulmonares (34,48%), síndrome de Sjögren (20,69%) e vasculites (10,34%). Há grande variação na prevalência entre os estudos, pois ainda não há um consenso sobre o que pode ser classificado como manifestações extra-articular da AR.[82] Em outros dois estudos com pacientes com AR, a prevalência de manifestações extra-articulares foi de 40,6% e 36,2%, entretanto, foi considerado um número maior de manifestações.[76,83] Dentre os

pacientes de nosso estudo com manifestação extra-articular, 96,55% deles tinham longa duração da doença (duração maior ou igual a dois anos) e 72,41% deles tiveram diagnóstico da doença entre 41 e 60 anos (YORA II), o que está de acordo com a literatura. [82,84]

A atividade da doença, avaliada neste estudo pelo instrumento DAS-28, pode ser classificada como em remissão, baixa, moderada ou alta atividade. Em nosso estudo, a média do valor do DAS-28 foi de 3,26, enquadrando-se em atividade moderada da doença. A faixa de maior frequência também foi a moderada, semelhante a outros estudos.[85] Entretanto, ao se somar as faixas de doença em remissão e baixa atividade da doença, os valores ultrapassam os 50%. Os valores de remissão da doença encontrados em nossa pesquisa foram inferiores aos encontrados em outro estudo, que investigou a remissão em pacientes com características clínicas e epidemiológicas semelhantes.[86] Em um estudo para investigar mortalidade na AR, altos valores de escore DAS-28 estiveram associados a menor taxa de sobrevivência num período de 10 anos.[87] Pacientes com atividade da doença com valores maiores ou iguais a 3,2 (atividade da doença acima de moderada) três meses após o diagnóstico da doença tiveram mais morbidade e mais gastos do que pacientes com baixa atividade da doença ou doença em remissão.[88]

A autoimunidade presente na AR ainda não é totalmente conhecida,[18] mas sabe-se que a avaliação de autoanticorpos na AR é de extrema importância, tanto como valor diagnóstico quanto prognóstico.[2, 18, 19, 21, 26-30] Sua positividade pode preceder manifestações clínicas e predizer evolução pior da doença, com mais manifestações extra-articulares e maior número de comorbidades. Apesar de não se saber seu papel exato, sabe-se que pelo menos os ACPA, incluindo a antivimentina, tem algum papel na inflamação articular na AR, pela formação de imunocomplexos e estímulo à atividade inflamatória.[18]

Dos 141 pacientes que realizaram teste sorológico para FR, a frequência de positividade foi de 65,25%, com valores médios de 293,14. O valor encontrado nesta pesquisa é inferior ao encontrado na maioria dos estudos,[2,35,89] provavelmente porque foi considerado apenas o valor da última consulta e ele pode modificar-se no curso da doença.[28,90] Além disso, positividade e altos níveis de FR se correlacionam com gravidade da doença[3] e baixos níveis ou negatividade, com doença em remissão,[80] e em nosso estudo, mais da metade dos pacientes portadores de AR possuíam doença em remissão ou em baixa atividade, de acordo com o DAS-28. Em uma meta-análise para avaliar a acurácia de FR e anti-CCP, viu-se que a sensibilidade e a especificidade do FR são extremamente variáveis.[91] Em um estudo

conduzido no Egito, a sensibilidade do FR em pacientes com AR foi de 52%.[92] Já em outro estudo longitudinal realizado em São Paulo/SP, a positividade foi semelhante à encontrada neste estudo: 67,6% na primeira avaliação dos pacientes com AR e 64,7% depois de nove anos[90]. Entretanto, em um estudo para avaliar o aparecimento da AR e o valor diagnóstico deste anticorpo, apenas 25% dos pacientes acompanhados tinham FR positivo.[93] A faixa de idade de aparecimento da doença também pode influenciar na positividade do FR: em um estudo conduzido na Dinamarca, a positividade do FR era significativamente maior em pacientes cujo diagnóstico da doença foi feito precocemente (< 40 anos).[94]

Outro autoanticorpo característico da AR pesquisado neste estudo foi o anti-MCV. Recentemente descobriu-se que na AR há autoanticorpos dirigidos contra proteínas citrulinadas, podendo ser fibrina ou vimentina, esta última formando o anti-MCV, de alta especificidade para a doença. Acredita-se que a vimentina, proteína presente na sinóvia, funciona como um antígeno, estimulando a liberação de citocinas pró-inflamatórias pelos linfócitos T, que, por sua vez, estimulam a secreção dos autoanticorpos e a ativação de macrófagos e osteoclastos, contribuindo para a inflamação articular.[18,21]

O anticorpo antivimentina foi positivo em 67 dos 112 (59,82; IC 50,1-69%), com valor sérico médio de 307,475. Em estudo com 1151 pacientes, a sensibilidade do anti-MCV foi de 82%,[95] semelhante a encontrada na maioria dos estudos.[29,37,38,75,96] Valores mais baixos em nosso estudo também podem se dever à maioria dos pacientes encontrar-se com doença em remissão ou baixa atividade. Além disso, houve um grande número de perdidos neste grupo (15,27% dos pacientes não tinham resultado dos exames). Em um dos estudos, a positividade do anti-MCV se correlacionou com a atividade da doença, definida pelo escore DAS-28, correlação esta não ocorrida com o anti-CCP. Esse estudo mostra que, além de valor para diagnóstico da AR, ele também pode ser importante para monitorar atividade da doença[95]. Mansour et al[97] encontraram relação entre os escores mais altos de DAS-28 e a positividade do anti-MCV, além de graus menores de lesão articular nos pacientes com anti-MCV negativos, achados também encontrados por Mathsson et al. [28]. Em nosso estudo, a frequência de anti-MCV positivo em pacientes com manifestação extra-articular foi de 66,67%.

A presença de qualquer um dos autoanticorpos (FR ou anti-MCV) em nosso estudo foi de 74,11%. Ao se associar autoanticorpos presentes na AR, pode-se aumentar a sensibilidade, especificidade e ainda adicionar valor prognóstico para a doença.[29,34,38,39] Em nosso estudo,

houve associação entre a presença de algum dos autoanticorpos e manifestações extra-articulares, com significância estatística.

5.3. Dislipidemia e outras comorbidades

Este estudo pesquisou a frequência de DM 2, HAS e dislipidemia, com ênfase para este último, e o comparou com o grupo controle. A frequência de HAS foi significativamente maior nos pacientes portadores de AR e há uma tendência a maior prevalência de dislipidemia no grupo com AR. Não houve diferença na idade de diagnóstico entre o grupo controle e o grupo com AR. Dos pacientes com dislipidemia, apenas 8,91% tiveram seu diagnóstico antes de serem portadores de AR. Dos pacientes que tiveram dislipidemia após a AR, a média de duração da doença foi de 11,62 anos (DP = 8,59).

Em um estudo que pesquisou síndrome metabólica em pacientes com AR, também comparando com um grupo controle, viu-se que a prevalência de HAS é maior em pacientes portadores de AR, mesmo sem doença cardiovascular de base. A prevalência de síndrome metabólica também é maior em pacientes com AR e está associada com a atividade da doença.[43,46] Dentre os pacientes com dislipidemia, houve frequência significativamente maior ($p < 0,05$) de hipertensão e diabetes, quando comparado aos pacientes portadores de AR sem dislipidemia. Diversos artigos confirmam a alta prevalência de síndrome metabólica em portadores de AR, podendo estar associada à atividade da doença e contribuindo ainda mais para o risco cardiovascular. [46,47,98,99]

A análise dos valores médios de lipídios mostrou diferença entre os grupos controle e o de pacientes com AR nos níveis de LDL, sendo maior no grupo controle. A prevalência dos valores de lipídios acima dos níveis considerados ideais foi maior no grupo de AR em todos os parâmetros, com tendência maior à significância estatística na variável de colesterol total. Os dados na literatura a respeito de valores séricos de lipídios em pacientes portadores de AR é muito variável, podendo ser maior, menor ou igual ao da população geral ou de grupos controles, provavelmente devido às heterogeneidades dos estudos.[52] Acredita-se que os valores de colesterol total e HDL possam diminuir com a AR devido à atividade da doença, que estimula produção de TNF-alfa, mediador pró-inflamatório, que está associado a menores valores de colesterol total e HDL.[52] Ghosh et al encontrou que baixos valores de HDL são a anormalidade mais frequente encontradas nos pacientes com AR,[100] enquanto Garcia-Goméz et al encontraram valores significativamente maiores em pacientes com AR comparado com grupo controle.[53] A relação com a atividade da doença é variável: em um estudo com 204

pacientes portadores de AR, houve relação entre altos valores de VHS e LDL elevado, mas não houve relação com PCR ou outros marcadores de atividade da doença.[48] Já no estudo de Ghosh, houve relação inversa entre os valores de DAS-28 e lipídios.[100]

Ao avaliar associação entre dislipidemia e atividade da doença pelo DAS-28, não houve diferença entre os pacientes com e sem dislipidemia na atividade da doença. Entretanto, dos pacientes com dislipidemia, a maioria dos pacientes tinha doença em remissão, seguido por doença com moderada atividade. Ao contabilizarmos pacientes com valores de DAS-28 menor ou igual a 3,2, temos que 60,53% dos pacientes com dislipidemia estão com atividade da doença em baixa atividade ou em remissão. Em um estudo prospectivo realizado em São Paulo/SP, acompanhou-se 28 pacientes do sexo feminino portadoras de AR (duração média da doença de 6,83 anos) e viu-se que, mesmo após se conseguir diminuição importante da atividade da doença, avaliada pelo DAS-28, ainda assim houve piora do perfil lipídico após um ano de acompanhamento[101]. Em um estudo que acompanhou valores de lipídios após início de tratamento para AR, viu-se que, apesar da diminuição dos valores de colesterol total e atividade da doença, houve também diminuição de HDL, com manutenção do índice aterogênico.[102] Isto nos alerta para tratar vigorosamente a dislipidemia em pacientes com AR, ainda que haja diminuição da atividade da doença. A necessidade de tratamento para dislipidemia em pacientes com AR pode contribuir para sua significante maior prevalência de uso de estatinas quando comparada ao grupo controle.

Em nosso estudo não houve associação com os autoanticorpos pesquisados. El-Barbary et al mostrou que o anti-MCV pode ser útil para monitorar aterosclerose subclínica em pacientes com AR precoce.[103]

As manifestações extra-articulares podem ser sinal de doença mais longa e de maior gravidade.[82] Em nosso estudo, 82,76% dos pacientes que tinham manifestações extra-articulares possuíam também dislipidemia, com tendência à significância estatística.

Nos resultados, chama atenção a alta relação entre a idade do diagnóstico da AR e a duração da doença com o diagnóstico de dislipidemia: 93,88% dos casos de dislipidemia tem longa duração da AR (maior ou igual a dois anos) e 88,77% dos pacientes com dislipidemia tiveram o diagnóstico de AR antes dos 60 anos, sendo que a maioria dos pacientes (56,12%) foi diagnosticado com AR entre 41 e 60 anos, o que implica em início da dislipidemia também precoce. Estudos mostram que pacientes com início precoce da AR já apresentam valores séricos de lipídios desfavoráveis. Há ainda estudos que mostram que mesmo antes do

diagnóstico da AR já há um aumento dos lipídios precedendo o diagnóstico da AR.[44,52,104] O tratamento medicamentoso da AR precoce pode contribuir para diminuição do risco cardiovascular e do processo aterosclerótico.[50]

6. CONCLUSÕES

A dislipidemia na AR está associada com maior prevalência de diabetes e hipertensão, sugerindo a alta prevalência de síndrome metabólica nos pacientes portadores de AR.

Não houve associação entre os autoanticorpos pesquisados com as comorbidades investigadas. Entretanto, houve associação positiva do fator reumatoide com as manifestações extra-articulares da AR.

Não houve diferença estatisticamente significativa da atividade da doença entre pacientes portadores de AR com e sem dislipidemia. Entretanto, a dislipidemia é menos frequente nas faixas de atividade da doença em alta atividade.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os valores de lipídios, exceto por uma média ligeiramente maior de LDL no grupo controle.

A artrite reumatoide é uma doença que traz associado um alto número de comorbidades, como hipertensão, diabetes e dislipidemia, sendo o primeiro significativamente mais frequente quando comparado ao grupo controle. O uso de estatina entre os pacientes com AR é significativamente maior do que no grupo controle.

REFERÊNCIAS

1. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* Mar 1988;31(3):315-324.

2. Nijenhuis S, Zendman AJ, Vossenaar ER, Pruijn GJ, vanVenrooij WJ. Autoantibodies to citrullinated proteins in rheumatoid arthritis: clinical performance and biochemical aspects of an RA-specific marker. *Clin Chim Acta.* Dec 2004;350(1-2):17-34.

3. Khurana R, Berney SM. Clinical aspects of rheumatoid arthritis. *Pathophysiology.* Oct 2005;12(3):153-165.

4. Ferucci ED, Templin DW, Lanier AP. Rheumatoid arthritis in American Indians and Alaska Natives: a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* Feb 2005;34(4):662-667.

5. Bértolo MB, Brenol CV, Schainberg CG, et al. Atualização do Consenso Brasileiro no Diagnóstico e Tratamento da Artrite Reumatoide. *TEMAS DE REUMATOLOGIA CLÍNICA.* 2009;10(1):6-14.

6. Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* Mar 2005;4(3):130-136.

7. Pugner KM, Scott DI, Holmes JW, Hieke K. The costs of rheumatoid arthritis: an international long-term view. *Semin Arthritis Rheum.* Apr 2000;29(5):305-320.

8. Verstappen SM, Bijlsma JW, Verkleij H, et al. Overview of work disability in rheumatoid arthritis patients as observed in cross-sectional and longitudinal surveys. *Arthritis Rheum.* Jun 15 2004;51(3):488-497.

9. Gonzalez A, Icen M, Kremers HM, et al. Mortality trends in rheumatoid arthritis: the role of rheumatoid factor. *J Rheumatol.* Jun 2008;35(6):1009-1014.

10. Sokka T, Abelson B, Pincus T. Mortality in rheumatoid arthritis: 2008 update. *Clin Exp Rheumatol.* Sep-Oct 2008;26(5 Suppl 51):S35-61.

11. Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res.* 2002;4 Suppl 3:S265-272.

12. Senna ER, De Barros AL, Silva EO, et al. Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. *J Rheumatol.* Mar 2004;31(3):594-597.

13. Louzada-Junior P, Souza BDB, Toledo RA, Ciconelli RM. Análise Descritiva das Características Demográficas e Clínicas de Pacientes com Artrite Reumatóide no Estado de São Paulo, Brasil. *Rev Bras Reumatol.* 2007;47(2):84-90.

14. Neto JFM, Gonçalves ET, Langen LFdOB, et al. Estudo multicêntrico da prevalência da artrite reumatóide do adulto em amostras da população brasileira. *Revista Brasileira de Reumatologia.* 1993;35(5):169-173.

15. Alam SM, Kidwai AA, Jafri SR, et al. Epidemiology of rheumatoid arthritis in a tertiary care unit, Karachi, Pakistan. *J Pak Med Assoc.* Feb 2011;61(2):123-126.

16. da Mota LM, Laurindo IM, dos Santos Neto LL. Demographic and clinical characteristics of a cohort of patients with early rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol.* Jun 2010;50(3):235-248.

17. Crowson CS, Matteson EL, Myasoedova E, et al. The lifetime risk of adult-onset rheumatoid arthritis and other inflammatory autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Rheum.* Mar 2011;63(3):633-639.

18. Hoffmann M, Hayer S, Steiner G. Immmunopathogenesis of rheumatoid arthritis; induction of arthritogenic autoimmune responses by proinflammatory stimuli. *Ann N Y Acad Sci.* Sep 2009;1173:391-400.

19. Scofield RH. Autoantibodies as predictors of disease. *The Lancet.* 2004;363(9420):1544-1546.

20. Meda F, Folci M, Baccarelli A, Selmi C. The epigenetics of autoimmunity. *Cell Mol Immunol.* Jan 31 2011.

21. Tant L, Steinfeld S. [Anti-CCP antibody test: diagnostic and pronostic values in rheumatoid arthritis]. *Rev Med Brux.* Mar-Apr 2006;27(2):95-98.

22. van Venrooij WJ, Hazes JM, Visser H. Anticitrullinated protein/peptide antibody and its role in the diagnosis and prognosis of early rheumatoid arthritis. *Neth J Med.* Nov 2002;60(10):383-388.

23. Troelsen LN, Garred P, Jacobsen S. Mortality and predictors of mortality in rheumatoid arthritis--a role for mannose-binding lectin? *J Rheumatol.* Mar 2010;37(3):536-543.

24. Tomasson G, Aspelund T, Jonsson T, Valdimarsson H, Felson DT, Gudnason V. Effect of rheumatoid factor on mortality and coronary heart disease. *Ann Rheum Dis.* Sep 2010;69(9):1649-1654.

25. Alarcon RT, Andrade LEC. Anticorpos Antiproteínas Citrulinadas e a Artrite Reumatóide. *Rev Bras Reumatol.* 2007;47(3):180-187.

26. da Mota LM, dos Santos Neto LL, de Carvalho JF. Autoantibodies and other serological markers in rheumatoid arthritis: predictors of disease activity? *Clin Rheumatol.* Oct 2009;28(10):1127-1134.

27. Goëba V, Jouenb F, Gilbertb D, Loëta XL, Tronb F, Vittecoqa O. Intérêt diagnostique et pronostique des anticorps dirigés contre les peptides citrullinés. *Revue du Rheumatism.* 2009;76(7):626-633.

28. Mathsson L, Mullazehi M, Wick MC, et al. Antibodies against citrullinated vimentin in rheumatoid arthritis: higher sensitivity and extended prognostic value concerning future radiographic progression as compared with antibodies against cyclic citrullinated peptides. *Arthritis Rheum.* Jan 2008;58(1):36-45.

29. Suresh E. Recent advances in rheumatoid arthritis. *Postgrad Med J.* Apr 2010;86(1014):243-250.

30. Svard A, Kastbom A, Reckner-Olsson A, Skogh T. Presence and utility of IgA-class antibodies to cyclic citrullinated peptides in early rheumatoid arthritis: the Swedish TIRA project. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(4):R75.

31. Besada E, Nikolaisen C, Nossent H. Diagnostic value of antibodies against mutated citrullinated vimentin for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* Jan-Feb 2011;29(1):85-88.

32. Silva AFd, Matos AN, Lima ÁMS, et al. Valor Diagnóstico do Anticorpo Antipeptídeo Citrulinado Cíclico na Artrite Reumatóide. *Rev Bras Reumatol.* 2006;46(3):174-180.

33. Lutteri L, Malaise M, Chapelle JP. Comparison of second- and third-generation anti-cyclic citrullinated peptide antibodies assays for detecting rheumatoid arthritis. *Clin Chim Acta.* Nov-Dec 2007;386(1-2):76-81.

34. Liu X, Jia R, Zhao J, Li Z. The role of anti-mutated citrullinated vimentin antibodies in the diagnosis of early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* Jun 2009;36(6):1136-1142.

35. Mewar D, Wilson AG. Autoantibodies in rheumatoid arthritis: a review. *Biomed Pharmacother.* Dec 2006;60(10):648-655.

36. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* Sep 2010;62(9):2569-2581.

37. Qin X, Deng Y, Xu J, Li TJ, Li S, Zhao JM. Meta-analysis: diagnostic value of serum anti-mutated citrullinated vimentin antibodies in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* Mar 10 2010.

38. Soos L, Szekanecz Z, Szabo Z, et al. Clinical evaluation of anti-mutated citrullinated vimentin by ELISA in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* Aug 2007;34(8):1658-1663.

39. Keskin G, Inal A, Keskin D, et al. Diagnostic utility of anti-cyclic citrullinated peptide and anti-modified citrullinated vimentin antibodies in rheumatoid arthritis. *Protein Pept Lett.* 2008;15(3):314-317.

40. Hemminki K, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Familial associations of rheumatoid arthritis with autoimmune diseases and related conditions. *Arthritis Rheum.* Mar 2009;60(3):661-668.

41. Michou L, Rat AC, Lasbleiz S, Bardin T, Cornelis F. Prevalence and distribution of autoimmune diseases in 368 rheumatoid arthritis families. *J Rheumatol.* May 2008;35(5):790-796.

42. Fonseca JE. Should Rheumatoid Arthritis patients be systematically screened for the presence of other autoimmune diseases? *Acta Reumatol Port.* Apr-Jun 2007;32(2):97-98.

43. Michaud K, Wolfe F. Comorbidities in rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* Oct 2007;21(5):885-906.

44. Choy E, Sattar N. Interpreting lipid levels in the context of high-grade inflammatory states with a focus on rheumatoid arthritis: a challenge to conventional cardiovascular risk actions. *Ann Rheum Dis.* Apr 2009;68(4):460-469.

45. Mikuls TR. Co-morbidity in rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* Oct 2003;17(5):729-752.

46. Crowson CS, Myasoedova E, Davis JM, 3rd, et al. Increased Prevalence of Metabolic Syndrome Associated with Rheumatoid Arthritis in Patients without Clinical Cardiovascular Disease. *J Rheumatol.* Jan 2011;38(1):29-35.

47. Chung CP, Oeser A, Solus JF, et al. Prevalence of the metabolic syndrome is increased in rheumatoid arthritis and is associated with coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis.* Feb 2008;196(2):756-763.

48. White D, Fayez S, Doube A. Atherogenic lipid profiles in rheumatoid arthritis. *N Z Med J.* 2006;119(1240):U2125.

49. Steiner G, Urowitz MB. Lipid profiles in patients with rheumatoid arthritis: mechanisms and the impact of treatment. *Semin Arthritis Rheum.* Apr 2009;38(5):372-381.

50. Georgiadis AN, Papavasiliou EC, Lourida ES, et al. Atherogenic lipid profile is a feature characteristic of patients with early rheumatoid arthritis: effect of early treatment--a prospective, controlled study. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(3):R82.

51. Park YB, Choi HK, Kim MY, et al. Effects of antirheumatic therapy on serum lipid levels in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Am J Med.* Aug 15 2002;113(3):188-193.

52. Nurmohamed MT. Atherogenic lipid profiles and its management in patients with rheumatoid arthritis. *Vasc Health Risk Manag.* 2007;3(6):845-852.

53. Garcia-Gomez C, Nolla JM, Valverde J, Gomez-Gerique JA, Castro MJ, Pinto X. Conventional lipid profile and lipoprotein(a) concentrations in treated patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* Jul 2009;36(7):1365-1370.

54. Semb AG, Holme I, Kvien TK, Pedersen TR. Intensive lipid lowering in patients with rheumatoid arthritis and previous myocardial infarction: an explorative analysis from the incremental decrease in endpoints through aggressive lipid lowering (IDEAL) trial. *Rheumatology (Oxford).* Feb 2011;50(2):324-329.

55. Mangge H, Hubmann H, Pilz S, Schauenstein K, Renner W, Marz W. Beyond cholesterol--inflammatory cytokines, the key mediators in atherosclerosis. *Clin Chem Lab Med.* May 2004;42(5):467-474.

56. Portal da Saúde. 2011; http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/visualizar_texto.cfm?idtxt=30860. Accessed 04/13, 2011.

57. El-Labban AS, Omar HA, El-Shereif RR, Ali F, El-Mansoury TM. Pattern of Young and Old Onset Rheumatoid Arthritis (YORA and EORA) Among a Group of Egyptian Patients with Rheumatoid Arthritis. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord.* 2010;3:25-31.

58. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* Jun 15 2008;59(6):762-784.

59. Smolen JS, Breedveld FC, Eberl G, et al. Validity and reliability of the twenty-eight-joint count for the assessment of rheumatoid arthritis activity. *Arthritis Rheum.* Jan 1995;38(1):38-43.

60. Aletaha D, Ward MM, Machold KP, Nell VP, Stamm T, Smolen JS. Remission and active disease in rheumatoid arthritis: defining criteria for disease activity states. *Arthritis Rheum.* Sep 2005;52(9):2625-2636.

61. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.* Jul 1998;15(7):539-553.

62. Sociedade Brasileira de Cardiologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(1 (supl.1)):1-51.

63. Grundy SM, Brewer HB, Jr., Cleeman JI, Smith SC, Jr., Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* Feb 2004;24(2):e13-18.

64. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* Dec 17 2002;106(25):3143-3421.

65. Kirkwood BR. *Essentials of medical statistics*. Oxford ; Boston: Blackwell Scientific Publications ; Chicago, Ill. : Distributors, USA, Year Book Medical Publishers; 1988.

66. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, Therneau TM, Gabriel SE. Is the incidence of rheumatoid arthritis rising?: results from Olmsted County, Minnesota, 1955-2007. *Arthritis Rheum.* Jun 2010;62(6):1576-1582.

67. Neovius M, Simard JF, Askling J. Nationwide prevalence of rheumatoid arthritis and penetration of disease-modifying drugs in Sweden. *Ann Rheum Dis.* Apr 2011;70(4):624-629.

68. Worthington J. Investigating the genetic basis of susceptibility to rheumatoid arthritis. *J Autoimmun.* 2005;25 Suppl:16-20.

69. Silman AJ, Newman J, MacGregor AJ. Cigarette smoking increases the risk of rheumatoid arthritis. Results from a nationwide study of disease-discordant twins. *Arthritis Rheum.* May 1996;39(5):732-735.

70. Voigt LF, Koepsell TD, Nelson JL, Dugowson CE, Daling JR. Smoking, obesity, alcohol consumption, and the risk of rheumatoid arthritis. *Epidemiology.* Sep 1994;5(5):525-532.
71. Heliovaara M, Aho K, Aromaa A, Knekt P, Reunanen A. Smoking and risk of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* Nov 1993;20(11):1830-1835.
72. Sugiyama D, Nishimura K, Tamaki K, et al. Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis.* Jan 2010;69(1):70-81.
73. Krishnan E. Smoking, gender and rheumatoid arthritis-epidemiological clues to etiology. Results from the behavioral risk factor surveillance system. *Joint Bone Spine.* Dec 2003;70(6):496-502.
74. Kallberg H, Ding B, Padyukov L, et al. Smoking is a major preventable risk factor for rheumatoid arthritis: estimations of risks after various exposures to cigarette smoke. *Ann Rheum Dis.* Mar 2011;70(3):508-511.
75. Kobak S. Demographic, clinical, and serological features of Turkish patients with rheumatoid arthritis: evaluation of 165 patients. *Clin Rheumatol.* Jan 19 2011.
76. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. *Ann Rheum Dis.* Aug 2003;62(8):722-727.
77. Eshed I, Feist E, Althoff CE, et al. Early rheumatoid arthritis-do we really know what it means? Consistency and distribution of MRI findings according to different definitions for early rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* Apr 2011;30(4):551-555.
78. Aletaha D, Ward MM. Duration of rheumatoid arthritis influences the degree of functional improvement in clinical trials. *Ann Rheum Dis.* Feb 2006;65(2):227-233.
79. Calvo-Alen J, Corrales A, Sanchez-Andrada S, Fernandez-Echevarria MA, Pena JL, Rodriguez-Valverde V. Outcome of late-onset rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* Sep 2005;24(5):485-489.
80. Katchamart W, Johnson S, Lin HJ, Phumethum V, Salliot C, Bombardier C. Predictors for remission in rheumatoid arthritis patients: A systematic review. *Arthritis Care Res (Hoboken).* Aug 2010;62(8):1128-1143.
81. Turesson C, Jacobsson LT. Epidemiology of extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2004;33(2):65-72.
82. Young A, Koduri G. Extra-articular manifestations and complications of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* Oct 2007;21(5):907-927.
83. Carmona L, Gonzalez-Alvaro I, Balsa A, Angel Belmonte M, Tena X, Sanmarti R. Rheumatoid arthritis in Spain: occurrence of extra-articular manifestations and estimates of disease severity. *Ann Rheum Dis.* Sep 2003;62(9):897-900.
84. Kim SK, Park SH, Shin IH, Choe JY. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody, smoking, alcohol consumption, and disease duration as risk factors for extraarticular manifestations in Korean patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* Jun 2008;35(6):995-1001.
85. Inoue E, Yamanaka H, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N. Comparison of Disease Activity Score (DAS)28- erythrocyte sedimentation rate and DAS28- C-reactive protein threshold values. *Ann Rheum Dis.* Mar 2007;66(3):407-409.
86. Makinen H, Hannonen P, Sokka T. Sex: a major predictor of remission as measured by 28-joint Disease Activity Score (DAS28) in early rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis.* Jul 2008;67(7):1052-1053.
87. Radovits BJ, Fransen J, Al Shamma S, Eijsbouts AM, van Riel PL, Laan RF. Excess mortality emerges after 10 years in an inception cohort of early rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* Mar 2010;62(3):362-370.

88. Hallert E, Husberg M, Skogh T. 28-joint count disease activity score at 3 months after diagnosis of early rheumatoid arthritis is strongly associated with direct and indirect costs over the following 4 years: the Swedish TIRA project. *Rheumatology (Oxford).* Feb 3 2011.

89. Heidari B, Firouzjahi A, Heidari P, Hajian K. The prevalence and diagnostic performance of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in rheumatoid arthritis: the predictive and discriminative ability of serum antibody level in recognizing rheumatoid arthritis. *Ann Saudi Med.* Nov-Dec 2009;29(6):467-470.

90. Nieto-Colonia AM, Santos WS, Keusseyan SP, Caldana W, Fernandes AR, Andrade LE. Antibodies to citrullinated peptides are not associated with the rate of joint destruction in patients with a well-established diagnosis of rheumatoid arthritis. *Braz J Med Biol Res.* Mar 2008;41(3):188-192.

91. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, et al. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* Jun 5 2007;146(11):797-808.

92. Abdel-Nasser AM, Mahmoud MH, El Mansoury TM, Osman AM. Anti-CCP2 is an adjunct to, not a surrogate for, rheumatoid factor in the diagnosis of rheumatoid arthritis: diagnostic utility of anti-CCP2 antibodies in Egyptian patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* Sep-Oct 2008;37(5):329-336.

93. Boer AK, Weekamp HH, van der Lugt CP, van de Laar MA, van der Sluijs Veer G. [The diagnostic accuracy of anti-citrullin antibody assessment in the diagnosis of patients suspected of rheumatoid arthritis by a general practitioner]. *Ned Tijdschr Geneeskd.* Jan 12 2008;152(2):91-95.

94. Jacobsen S. Young age of onset is associated with increased prevalence of circulating IgM rheumatoid factor and antinuclear antibodies at presentation in women with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* Apr 2004;23(2):121-122.

95. Bang H, Egerer K, Gauliard A, et al. Mutation and citrullination modifies vimentin to a novel autoantigen for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* Aug 2007;56(8):2503-2511.

96. Ziech ML, Bipat S, Roelofs JJ, et al. Retrospective comparison of magnetic resonance imaging features and histopathology in Crohn's disease patients. *Eur J Radiol.* Feb 3 2011.

97. Mansour HE, Metwaly KM, Hassan IA, Elshamy HA, Elbeblawy MM. Antibodies to mutated citrullinated vimentin in rheumatoid arthritis: diagnostic value, association with radiological damage and axial skeleton affection. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord.* 2010;3:33-42.

98. Dao HH, Do QT, Sakamoto J. Increased frequency of metabolic syndrome among Vietnamese women with early rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(6):R218.

99. Dessein PH, Tobias M, Veller MG. Metabolic syndrome and subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* Dec 2006;33(12):2425-2432.

100. Ghosh UC, Roy A, Sen K, Kundu AK, Saha I, Biswas A. Dyslipidaemia in rheumatoid arthritis in a tertiary care centre in Eastern India--a non-randomised trial. *J Indian Med Assoc.* Jul 2009;107(7):427-430.

101. Avelar AB, de Melo AKG, de Souza BDB. Avaliação prospectiva do perfil lipídico na Artrite Reumatóide. *Rev Bras Reumatol.* 2008;48(4):213-217.

102. Vis M, Nurmohamed MT, Wolbink G, et al. Short term effects of infliximab on the lipid profile in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* Feb 2005;32(2):252-255.

103. El-Barbary AM, Kassem EM, El-Sergany MA, Essa SA, Eltomey MA. Association of anti-modified citrullinated vimentin with subclinical atherosclerosis in early rheumatoid arthritis compared with anti-cyclic citrullinated Peptide. *J Rheumatol.* May 2011;38(5):828-834.

104. van Halm VP, Nielen MM, Nurmohamed MT, et al. Lipids and inflammation: serial measurements of the lipid profile of blood donors who later developed rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* Feb 2007;66(2):184-188.

NORMAS ADOTADAS

Este trabalho foi realizado seguindo a normatização para trabalhos de conclusão de curso do Curso de Graduação em Medicina, aprovada em reunião do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina, em 27 de novembro de 2005.

ANEXOS

ANEXO I

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO – UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Estamos realizando um levantamento de dados dos pacientes com Artrite Reumatóide atendidos no ambulatório de Reumatologia deste hospital. Esta análise é fundamental para avaliação do perfil dos pacientes portadores desta doença, possibilitando melhorar o atendimento, o tratamento e as possíveis doenças a ela associadas. Além disto, possibilita a organização e formação de banco de dados para futuras pesquisas realizadas pelo serviço.

Os dados serão coletados através da história clínica, resultado de exames e revisão do prontuário e serão preenchidos em formulários específicos. Não será realizada nenhuma intervenção terapêutica ou diagnóstica, apenas anotações do caso clínico de cada paciente. Isto significa que só utilizaremos os dados contidos em seu prontuário, não sendo necessária entrevista ou consulta adicional.

Seus dados pessoais não serão revelados na pesquisa. Em caso de dúvidas estaremos a disposição para maiores explicações. Você não é obrigado a autorizar a coleta de dados se não quiser. Em caso de desistência, você poderá ligar para os telefones (48) 9167-7766 ou (48) 9957-3995 e solicitar a retirada de seus dados de nossa pesquisa.

Eu,_____,número de identidade _____autorizo a equipe de pesquisadores deste projeto a utilizar as informações contidas em meu prontuário para relato de caso clínico/ trabalho científico e publicação subseqüente em congresso ou revista.

Declaro que recebi orientações do médico/acadêmico_____ quanto a metodologia do trabalho, relato, publicação e sigilo de dados.

_____

DrIvânio Alves Pereira
Pesquisador Responsável

_____	_____	_____
Greice S. Batista Pesquisadora principal	Martina Dalcegio Pesquisadora principal	Ricardo CollarRebolho Pesquisador principal

Paciente / Responsável: _____

Assinatura :_____

ANEXO II

PROTOCOLO PESQUISA – COMORBIDADES NA ARTRITE REUMATÓIDE E SUA ASSOCIAÇÃO COM ANTIVIMENTINA

Dados pessoais		
Iniciais	Prontuário	Idade
Sexo	Cor/etnia	
Fumo atual	Fumo pregresso	
AR		
Idade do diagnóstico	Duração da doenç	

Escore DAS28		
Manifestações extra-articulares (S/N)	Pulmão (S/N)	Bronquiectasia (S/N) Envolvimento pulmonar intersticial (S/N)
	Nódulos (S/N)	
	Vasculites (S/N)	
	SdSjögren (S/N)	
Hx Familiar (S/N)		

Laboratório	
Ht	Creatinina
Hb	Glicemia jejum
Plaquetas	Hemoglobina glicada
FR	VHS
Anti-MCV	PCR

Comorbidades			
DIABETES (S/N)		**HAS (S/N)**	
Idade do dx (anos)]	Duração da AR no momento do dx do DM(anos)	Idade do dx (anos)	Duração da AR no momento do dx (anos)

DISLIPIDEMIA (S/N) – usar valores de laboratório anteriores ao uso de estatinas						
Estatinas (S/N)	LDL	HDL	TG	Colesterol total	Idade do dx (anos)	Duração da AR no dx (anos)

ANEXO III

PROTOCOLO PESQUISA – COMORBIDADES NA ARTRITE REUMATÓIDE E SUA ASSOCIAÇÃO COM ANTIVIMENTINA

GRUPO CONTROLE

Dados Pessoais	
Iniciais	Prontuário
Idade	
Sexo	Cor/ etnia
Fumo atual	Fumo pregresso

Comorbidades		
Doença	**Sim /Não**	**Idade de aparecimento**
Diabetes Mellitus		
HAS		
Dislipidemia		

Dislipidemia	
Uso de estatinas (S/N):	
Valores anteriores ao uso de estatinas:	
LDL	TGL
HDL	Colesterol total

FICHA DE AVALIAÇÃO

A avaliação dos trabalhos de conclusão do Curso de Graduação em Medicina obedecerá aos seguintes critérios:

1) Forma (O TCC deve ser elaborado pelas Normas do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina);
2) Conteúdo;
3) Apresentação oral;
4) Material didático utilizado na apresentação;
5) Tempo de apresentação:
    a) 15 minutos para o aluno;
    b) 05 minutos para cada membro da Banca;
    c) 05 minutos para réplica

DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA
ALUNA: GREICE SUELLEN BATISTA
PROFESSORES: DR. EDELTON FLÁVIO MORATTO E DR. IVÂNIO ALVES PEREIRA

NOTA

1. FORMA

2. CONTEÚDO

3. APRESENTAÇÃO ORAL

4. MATERIAL DIDÁTICO UTILIZADO

MÉDIA: _____(_____)

ASSINATURA: _____